

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

382

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Albert RAYBAUT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de Nice

Né le 1^{er} Novembre 1908, à Nice (A.-M.)

LE KALA-AZAR AUTOCHTONE
DE L'ADULTE

DIAGNOSTICS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
TRAITEMENT

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551429_0028

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Albert RAYBAUT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de Nice

Né le 1^{er} Novembre 1908, à Nice (A.-M.)

LE KALA-AZAR AUTOCHTONE
DE L'ADULTE

DIAGNOSTICS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
TRAITEMENT

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ	
HARVIER.....		VELTER	
LIAN			
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR JOSEPH CIAUDO

Vice-Président de la Commission Administrative des Hospices Civils de Nice

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma grande affection.

Puisse, cet hommage de mon infinie reconnaissance, vous récompenser des lourds sacrifices que vous vous êtes imposés pour moi.

A M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de Clinique Neurologique
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière

*Notre Maître très aimé, qui nous a fait
le grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A. M. LE DOCTEUR D'ELSNITZ

Licencié ès sciences
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux de Nice

*Notre Maître très aimé, qui nous a
toujours guidé de ses précieux conseils,
et nous a inspiré l'idée de cette thèse. Qu'il
trouve ici l'hommage de notre affectueuse
et profonde reconnaissance.*

A. M. A. D. RONCHESE

Licencié ès sciences
Ancien Chef de Laboratoire à l'Hôpital Cochin
Biologiste des Hôpitaux de Nice

A. M. LE DOCTEUR A. SARRAILHE

Ancien élève de l'Institut Pasteur
Ancien Médecin-Chef de Laboratoire d'Armée

*Qui nous ont accueilli très aimablement
dans leur laboratoire et nous ont efficacement
aidé de leurs conseils. Qu'ils trouvent
ici l'expression de nos respectueux
remerciements.*

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

M. LE DOCTEUR FREDET

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

M. LE DOCTEUR MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'externe.*

*Hommage de notre respectueuse grati-
tude.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NICE

M. LE DOCTEUR DUPLAY

M. LE DOCTEUR CARCOPINO

M. LE DOCTEUR D'CELSNITZ

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'interne.*

*Expression de notre profonde recon-
naissance.*

M. LE DOCTEUR P. COSSA

M. LE DOCTEUR F. SIMON

M. LE DOCTEUR X. MÉNARD

M. LE DOCTEUR M. LIOTARD

*Qui nous ont toujours guidé de leurs
précieux conseils.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT

AUX SŒURS DE SAINT-VINCENT DE PAUL

*Dont nous avons toujours admiré l'es-
prit de dévouement.*

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Après qu'en 1918 Marcel Labbé, Ameuille et Targhetta constatèrent les premiers cas en France de kala-azar chez deux enfants serbes résidant à Nice et, qu'en 1922 d'Ælsnitz, Balestre et Daumas en dépistèrent la deuxième apparition chez une jeune enfant née à Monaco et n'ayant pas quitté cette région, le kala-azar infantile autochtone se développa rapidement sur le littoral méditerranéen avec quelques foyers électifs à Marseille, Toulon, Cannes, Nice, Grasse, Menton, ainsi que dans quelques villages des Alpes-Maritimes. Dans ces régions sa constatation est aujourd'hui banale et de nombreux médecins savent reconnaître et traiter cette infection parasitaire. Des observations récentes ont montré, que la maladie commence à se diffuser puisqu'elle a été reconnue plusieurs fois à Paris et en province.

Il n'en a pas été exactement de même pour le kala-azar autochtone de l'adulte. Si, depuis une quinzaine d'années des cas de kala-azar importés d'origines diverses, macédonienne, marocaine, tunisienne, algérienne, etc., ont été décrits par différents auteurs (Carnot et Libert, en 1921, — Klippel et Monier-Vinard en 1922; — Lemierre, Léon Kindberg et Et. Bernard; Burnet et Masselot, en 1925; — Benhamou, Gille et Nouchy, en 1931), les cas réellement autochtones n'ont commencé à se montrer de façon répétée que notablement plus tard. C'est ainsi que d'Ælsnitz, dans les Alpes-Maritimes en observa en 1928 (obs. N° XIII) un premier cas, identifié tardivement, puis successivement reconnut la maladie autochtone en 1932 (deux cas), 1933 (deux cas), 1935 (deux cas).

Il apparaît donc que la maladie autochtone de l'adulte est apparue avec un retard notable et s'est développée beaucoup

plus lentement que la maladie infantile. Cependant, il est à remarquer qu'à l'heure actuelle sa fréquence augmente puisque plusieurs observations parisiennes ont été récemment publiées. D'autre part, il paraît vraisemblable que le kala-azar autochtone de l'adulte est déjà plus fréquent que ne le laissent supposer les cas reconnus et ceci, en raison des caractères cliniques et évolutifs de la maladie à l'âge adulte. Chez l'enfant, la maladie ne peut plus être méconnue car, si elle n'est pas traitée, elle évolue sans arrêt et s'aggrave inéluctablement jusqu'à la mort. Il arrive donc fatalement un moment où par l'importance de ses signes et sa gravité, elle s'impose à l'attention du médecin le moins averti. Au contraire, la forme de l'adulte est remarquable par ses tendances opposées : très longue incubation, évolution subaiguë et parfois presque chronique, possibilité de rémissions simulant une guérison relative, réactions symptomatiques mobiles et variables, tous caractères aiguillant le diagnostic vers les directions les plus multiples. Quelques observations étagées sur plusieurs années soulignent ces tendances cliniques bien propres à égarer le diagnostic. On comprend dès lors qu'il puisse exister actuellement des cas latents de kala-azar autochtone de l'adulte dont la nature ne serait révélée que par une recherche systématique des réactions biologiques.

En définitive, il semble que, après le kala-azar infantile, le kala-azar autochtone de l'adulte a déjà pris droit de cité en France, qu'il a une tendance déjà accusée à s'y développer et que, par conséquent, il n'est pas superflu d'en faire une étude analytique à la lumière des travaux déjà parus sur cette question.

Ayant eu l'occasion avec notre Maître, M. d'Élsnitz, et dans son service, d'observer quelques cas de ce genre, et particulièrement d'en faire avec le concours de M. Ronchèse l'étude biologique approfondie, nous apportons dans ce travail, avec quelques impressions personnelles, l'ensemble des documents recueillis par M. d'Élsnitz et ses successifs collaborateurs sur le kala-azar autochtone de l'adulte, observé dans le département des Alpes-Maritimes. Et, pour que cette étude soit complète, nous confronterons ces observations avec l'ensemble de celles analogues publiées par divers auteurs.

Ainsi nous espérons réaliser, des points de vue clinique, biologique et thérapeutique, une mise au point actuelle du kala-azar autochtone de l'adulte.

Pour ce faire nous procéderons de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous estimons devoir exposer très succinctement quelques notions générales concernant l'infection leishmanienne. Quoique notre travail soit limité aux diagnostics clinique, biologique et au traitement du kala-azar autochtone de l'adulte, nous avons pensé qu'il était bon de résumer au préalable, brièvement, ce que l'on sait actuellement des localisations géographiques, de l'origine, des modes de transmission de cette affection parasitaire.

Dans un second chapitre, nous apporterons l'énumération chronologique des diverses observations existantes de kala-azar adulte en France. Quoique sortant du cadre exact de ce travail, nous aurons l'occasion de signaler les particularités de certaines observations africaines (Tunisie, Algérie, Maroc). Nous mentionnerons plus spécialement et résumerons l'histoire clinique des cas de kala-azar importés et étudiés en France, car il y aura intérêt à pouvoir en comparer les caractères avec ceux de la maladie autochtone. La liste chronologique de ces derniers sera présentée ensuite, toutes les observations parvenues à notre connaissance étant succinctement résumées. Nous nous étendrons plus longuement sur les cas observés par M. d'Élsnitz avec divers collaborateurs et en particulier avec nous-même. Parmi elles, certaines ont déjà été publiées et nous en donnerons les références ; d'autres sont encore inédites et nous ont été communiquées par M. d'Élsnitz, afin qu'elles paraissent pour la première fois dans cette étude. Dans ce dernier paragraphe nous mentionnerons à part les cas dont l'origine exacte reste douteuse, c'est-à-dire où le sujet a séjourné sur le littoral méditerranéen français ou en tout autre lieu du territoire et, dans un passé plus ou moins lointain, en d'autres régions méditerranéennes.

Entrant ensuite dans le cœur du sujet, nous aborderons les caractères cliniques de la maladie telle qu'elle nous est apparue chez l'adulte dans sa forme autochtone. Et, pour individualiser sa symptomatologie, nous énumérerons les analogies et les dissemblances du kala-azar de l'adulte et de l'en-

fant, en envisageant successivement les manifestations fébriles, les modifications du volume de la rate et du foie, les troubles de la pigmentation, l'anémie et les modifications sanguines, accessoirement les réactions ganglionnaires et surtout les modes évolutifs de la maladie. Ensuite, nous nous étendrons assez longuement sur le diagnostic biologique et les méthodes de laboratoire ; nous envisagerons, en particulier, la valeur de quelques réactions récemment proposées, que nous avons eu l'occasion de rechercher personnellement.

Enfin, dans un dernier chapitre consacré à la thérapeutique, nous procéderons à l'étude comparative des divers produits stibiés successivement proposés pour le traitement du kala-azar et nous détaillerons les effets et les résultats observés lors de leur application. De cette étude, nous essaierons de dégager une formule actuelle de technique et plus particulièrement de posologie du traitement stibié telle qu'elle apparaît à M. d'Elsnitz et à nous-mêmes à la lumière de recherches longtemps poursuivies.

CHAPITRE I

NOTIONS GÉNÉRALES

I. — La dénomination de kala-azar (fièvre noire) paraît quelque peu surprenante lorsqu'on observe les cas autochtones de la maladie. La pigmentation, qui a justifié cette appellation en d'autres contrées et surtout dans l'Hindoustan, où elle est généralement marquée, est loin d'être dominante dans les cas de notre pays ; totalement absente chez l'enfant, elle existe quoique de façon inconstante et souvent atténuée chez l'adulte. Si l'on persiste à conserver à la maladie méditerranéenne et, en particulier, à la maladie française, l'appellation hindoue, c'est qu'il existe dans les diverses localisations géographiques de cette infection parasitaire, une identité de germes, de réactions biologiques et cliniques plus importantes à les réunir que n'est l'apparence extérieure à les séparer.

II. — Il semble que le kala-azar ait été observé depuis près d'un siècle dans certaines parties de l'Hindoustan. Il y a plus de 30 ans (1903) que Leishmann, puis Donovan découvrirent le parasite, cause de la maladie, constatation bientôt confirmée par Lavéran, Christophers, Castellani et Rogers.

Les premiers cas méditerranéens furent reconnus l'année suivante par Cathoire en Tunisie, puis par Pianèse en Italie (1905).

En 1907, Charles Nicolle établit la réalité d'un kala-azar infantile méditerranéen, toujours dû au même parasite. La constatation en est faite successivement en Tunisie, à Messine, Palerme, en Calabre, en Sicile, à Naples, à Chypre, en

Crète, à Malte, Tripoli, Lisbonne, dans le Turkestan, en Espagne. En France, les premières constatations en sont faites par Marcel Labbé, Ameuille et Targhetta (1918), d'Ælsnitz, Balestre et Daumas (début 1922), Jules Renault, Monier-Vinard et Gendron (fin 1922), d'Astros, Giraud et Reybaut (1923), et, depuis, la maladie s'étend sur tout le littoral méditerranéen avec une telle rapidité qu'elle y est aujourd'hui de constatation banale.

Le kala-azar de l'adulte apparaît presque en même temps pour ce qui concerne les cas importés et les premières observations sont rapportées par Carnot et Libert (1921), Klippel et Monier-Vinard (1922), Lemierre, Léon Kindberg et Et. Bernard (1925), Eschbach (1926). A côté de ces cas, d'origine nettement exotique (Macédoine, Maroc, Tunisie), apparaissent ensuite des cas autochtones : Bizard et Terrien (1923), Jean Olmer (1931), Abrami, Grégoire et Wallich (1931), Cassoute, Giraud et Trabuc — d'Ælsnitz et Liotard (1932) — et d'autres où l'origine française est probable, mais non certaine (d'Ælsnitz et Liotard (1932), Plazy, Germain et Mercandier (1934).

Durant ces dernières années, l'existence de cas indiscutablement autochtones s'est affirmée et ceux-ci se sont répétés non seulement sur les rivages méditerranéens mais, en d'autres points du territoire et en particulier à Paris.

Chaque médecin peut actuellement s'attendre à rencontrer une leishmaniose viscérale de l'adulte. Il est donc indispensable qu'il en connaisse les apparences cliniques.

III. — Le kala-azar est habituellement une maladie sporadique, endémique, cependant, en quelques régions. Son mode de propagation n'est pas encore bien élucidé.

Le kala-azar hindou atteint surtout les adultes et les adolescents et prédomine dans le sexe masculin. Le kala-azar méditerranéen a touché presque électivement à son début les enfants ; actuellement encore, il y a une grande prédominance de la forme infantile. Mais, sans doute, la forme de l'adulte, plus difficile à dépister, a souvent échappé jusqu'ici aux investigations cliniques.

IV. — Le germe de la maladie, corpuscule de Leishman, ou leishmania, est un protozoaire. Sur les frottis de pulpe splénique, le plus souvent colorés par la méthode de Giemsa, ce parasite se rencontre sous la forme d'un corpuscule arrondi ou ovalaire, dont les dimensions varient de 2 à 5 μ . Son protoplasma, limité par une membrane d'enveloppe, est homogène et coloré en bleu pâle. Il contient deux masses chromatiques : l'une volumineuse de 1 à 2 μ , occupant un des pôles du corpuscule, colorée en violet foncé, est le noyau ; l'autre, plus petite, en forme de bâtonnet parallèle ou perpendiculaire à la précédente, colorée en rouge foncé, est le centrosome ou blépharoplaste. Cet aspect est assez typique pour rendre la recherche du parasite assez aisée sur les frottis où il se rencontre généralement en grand nombre.

Les leishmania s'observent soit libres et parfois agglomérés en nombre variable, soit dans de grands mononucléaires dont le protoplasma peut en contenir un très grand nombre.

Il apparaît actuellement que les formes cutanées (leishmania Tropica), les formes muqueuses (leishmania Brasiliensis) et les formes viscérales (leishmania Donovanii du kala-azar hindou et leishmania Infantum du kala-azar méditerranéen) sont dues à des germes identiques, les travaux expérimentaux ayant montré que les germes des formes cutanées peuvent engendrer des formes viscérales et réciproquement. D'ailleurs, l'identité parasitaire du kala-azar hindou et du kala-azar méditerranéen s'accorde avec les faits d'observation puisqu'on observe actuellement des formes infantiles aux Indes anglaises et que le kala-azar de l'adulte croît en fréquence dans le bassin méditerranéen et notamment sur le littoral français.

V. — Le mode d'infection de la maladie reste encore très incertain. La voie digestive sans être fréquente, n'est cependant pas hors de cause. La contagion humaine directe possible aux Indes paraît peu probable en France. La transmission par les animaux domestiques et surtout par le chien a été invoquée longtemps en raison de la simultanéité fréquente des maladies humaines et canines, mais beaucoup

de faits contradictoires permettent actuellement de démontrer la possibilité d'une indépendance totale d'évolution entre la forme animale et la forme humaine de la maladie.

En définitive, et sans que nous puissions ici en développer toutes les raisons, il apparaît aujourd'hui que si la liaison existe entre la leishmaniose canine et la leishmaniose humaine, elle est indirecte et nécessite l'action d'un hôte intermédiaire qu'on a longuement cherché sans pouvoir jusqu'à aujourd'hui en démontrer indiscutablement la nature. Sans doute, divers travaux ont attiré l'attention sur la transmission par différents insectes piqueurs et surtout le phlébotome ainsi que la tique du chien ; mais il n'y a là, jusqu'ici, qu'une possibilité, rien n'étant venu démontrer encore la mise en œuvre habituelle de ce mode de contamination.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Toutes ces observations concernent des adultes.

A. — CAS IMPORTÉS

Obs. I. — Carnot et Libert (Soc. Méd. hôp., séance du 8 juillet 1921).

Soldat, kala-azar, origine macédonienne.

Incubation courte, quelques semaines.

Fièvre élevée (été 1918), oscillante, à type intermittent.

Sueurs profuses.

Rate volumineuse (20 cm./16 cm.)

Foie un peu hypertrophié, légèrement douloureux.

Pâleur blafarde avec taches de rousseur.

Formule sanguine : 2.300.000 hématies,
2.000 leucocytes,
40 % polynucléaires,
59 % moyens et grands monos.

Ponction splénique positive.

Rémission de plus d'une année, puis évolution irrémédiable ; mort (mai 1921).

Stibyal : 0,15 par dose ; signes d'intolérance.

Obs. II. — Klippel et Monier-Vinard (Soc. Méd., hôp., séance du 20 janvier 1922).

Infirmière, kala-azar, origine marocaine.

Incubation très courte (une semaine).

Début après abcès de la voûte palatine (novembre 1920).

Température oscillante, un, deux, à trois accès quotidiens, avec frisson intense, crise sudorale.

Rate très volumineuse (38/17), dure.

Foie un peu gros.

Teint terreux.

Formule sanguine : 2.240.000 hématies,
2.000 leucocytes,
38 % polynucléaires,
33 % grands monos.

Ponction splénique positive.

Rémission de 15 jours puis fièvre ininterrompue.

Stibényl : 3 gr. 79, guérison (août 1921).

OBS. III. — Lemierre, Léon Kindberg, Et. Bernard (Soc. Méd. hôp., séance du 3 avril 1925).

Femme : kala-azar, origine tunisienne.

Incubation longue (18 mois à 2 ans).

Température oscillante avec accès quotidiens, sueurs.

Rate très volumineuse, ptosée.

Foie un peu gros.

Formule sanguine : 3.380.000 hématies,
2.000 leucocytes,
9 % polynucléaires,
89 % grands et moyens monos.

Splénectomie suivie d'hypertrophie considérable du foie (25 centimètres) frottis : leishmania.

Stibényl (2 grammes), hyperleucocytose, mort après neuf mois d'évolution.

OBS. IV. — Eschbach (Soc. Méd. hôp., séance du 12 novembre 1926).

Étudiant, 24 ans ; kala-azar tunisien.

Incubation longue, plus de deux ans.

Asthénie : troubles digestifs.

Température oscillante : accès vespéral et transpiration.

Rate énorme (23/23).

Foie un peu gros.

Pigmentation bronzée.

Formule sanguine : 4.480.000 hématies,
4.000 leucocytes,
40 % polynucléaires,
60 % lymphocytes.

Ponction splénique : leishmania.

Stibyal : 1 gr. 64.

Stibényl : 3 gr. 30.

Guérison en quatre mois.

OBS. V. — Rathery, Dérot et Conte (Soc. Méd. hôp., séance du 22 février 1935).

Algérien : kala-azar importé.

Douleurs au flanc gauche.

Accès fébriles, frissons, sueurs.

Rate volumineuse (21 centimètres).

Foie gros (17 centimètres), hémorragies gingivales.

Teint terreux : pigmentation beige.

Formule sanguine : 2.950.000 hématies,

4.300 leucocytes,

53 % polynucléaires,

38 % moyens monos et lymphos.

Formol-leucogélification positive. Réaction de Chopra positive.

Ponction splénique positive.

Hémoculture sur milieu N. N. N. positive.

Hyperprotéïnémie et inversion du rapport sérine/globuline.

Évolution de longue durée : quatre ans ? avec longues périodes d'apyrexie ; quelques accès fébriles.

Anthiomaline : 0,45 (7cm³ 1/2 en neuf injections).

Amélioration ou rémission spontanée ?

B. — CAS D'ORIGINE DOUTEUSE

OBS. VI. — d'Elsnitz ; inédite.

M. S..., 23 ans, en 1927, accomplit son service militaire au Maroc. Jusqu'en 1930 il est en parfaite santé, fait alors un séjour de un mois à Nice. De 1930 à 1931, il maigrit de quelques kilos, se plaint de courbatures fréquentes et tombe assez brusquement malade le 21 mai.

La température est oscillante, s'accompagne de frissons. Des examens médicaux répétés n'apportent aucun élément diagnostic : l'appareil pulmonaire est cliniquement et radiologiquement normal ; tous les séro-diagnostic sont négatifs et cependant, la température continue à osciller de 37° à 40°.

En juin, brusquement, elle tombe à la normale, puis les oscillations reprennent, aussi importantes. Un examen médical à cette époque permet de constater que le foie est gros et que la rate est

hypertrophiée, son pôle inférieur descendant jusqu'à l'ombilic. La *pigmentation* de la face est caractéristique, couleur chamois foncé, avec ses localisations électives sus et sous-orbitaires, à la racine du nez, autour de la bouche, au dos des mains et des avant-bras, au voisinage des organes génitaux. L'anémie globulaire est légère (4.000.000), mais les leucocytes sont franchement diminués en nombre (3.300) avec 55 % de polynucléaires.

Le 22 juillet, on pratique une *ponction de la rate* ; celle-ci est négative au point de vue parasitologique, mais en revanche, la *Formol-leucogélification* est très positive.

On institue alors un traitement au Stibyal intra-veineux, sans résultat. La formule hémoleucocytaire s'est peu modifiée : (3.760.000 hématies, 2.800 leucocytes, 37 % polynucléaires).

En août, les oscillations thermiques s'accroissent — de 36°8 à 40°5 — et se poursuivent régulièrement jusqu'au 1^{er} septembre. On commence alors un *traitement* au Néostibosane dont on fait une dose totale de 2 gr. 35 en neuf jours, en injections de 0 gr. 20, puis 0 gr. 30 tous les jours. Dès la 6^e injection, la température commence à descendre en lysis et, cinq jours plus tard, atteint la normale. La rate a légèrement diminué de volume et la formule sanguine a montré en même temps que la diminution de la leucopénie, une franche augmentation des polynucléaires (le 8 septembre, 3.980.000 hématies, 3.100 leucocytes et 29 % polynucléaires). Le 21 septembre, soit dix jours après la série de Néostibosane, 4.000.000 d'hématies, 3.800 leucocytes et 52 % polyn.).

Depuis, la température est restée rigoureusement normale ; l'état général est allé en s'améliorant ; la pigmentation a lentement disparu ; le poids est passé de 61 kilos, le 23 septembre, à 67 ks. 300 le 7 décembre. La rate a progressivement diminué de volume et les polynucléaires ont atteint le chiffre de 78 %, sans qu'aucun nouveau traitement stibié ait dû être fait.

Durant l'hiver, M. S..., vient dans le Midi et prend des bains de soleil. C'est alors que le Dr d'Elsnitz a l'occasion de l'examiner et constate, sous l'influence du soleil, une *repigmentation aux régions pigmentées pendant la maladie*, renouvelant ainsi le masque du kala-azar.

La rate, le foie sont normaux. Une formule sanguine montre 4.510.000 hématies, 5.100 leucocytes et 57 % polynucléaires.

La Formol-leucogélification est négative.

Le Chopra encore positif.

La culture du sang sur milieu N. N. N. est négative.

OBS. VII. — Plazy, Germain et Mercandier (Soc. Méd. hôp., séance du 10 juillet 1931).

Militaire : kala-azar autochtone ?

Gêne dans l'hypocondre droit ; asthénie.

Fièvre oscillante, accès vespéral, sudation, rémissions de courte durée.

Rate volumineuse (18/14).

Foie gros : plus tard, ascite, circulation collatérale, diminution de l'hépatomégalie.

Pigmentation jaune sale.

Formule sanguine : 1.900.000 hématies,
1.,440 leucocytes,
12 % polynucléaires,
77 % lymphos et moyens monos.

Stibyal.

Hémorragie intestinale, mort après un an d'évolution.

OBS. VIII. — D'Ælsnitz et Liotard (Soc. Méd. hôp., séance du 29 janvier 1932). Malade observé avec le Dr Forgeot.

M. X..., 34 ans, a fait pendant la guerre un séjour au Maroc, est examiné et observé au cours de l'année 1929 pour une anémie splénomégalytique fébrile avec leucopénie et inversion de la formule sanguine.

Le foie est nettement hypertrophié ; la rate est d'un volume considérable, descendant jusque dans la fosse iliaque ; sa consistance est dure. Pour cette raison, et pour d'autres tirées des commémoratifs, on est en droit de penser que les premières manifestations de la maladie sont apparues depuis cinq ans.

Au douzième examen seulement des leishmania sont décelées dans le sang circulant.

Un traitement par des injections d'émétique de soude (Stibyal), par voie intra-veineuse, atteignant la dose de 0 gr. 15 (dose au-dessus de laquelle surviennent des quintes de toux coqueluchoïdes avec suffocation) améliore rapidement l'état général, l'anémie et plus lentement l'état local du malade. Malheureusement, en pleine période d'amélioration, survient une grippe grave compliquée de broncho-pneumonie à laquelle le malade succombe.

OBS. IX. — D'Ælsnitz et Liotard (Soc. Méd. hôp., séance du 15 janvier 1932).

M. B..., 36 ans, vu pour la première fois par le Dr d'Ælsnitz

le 11 avril 1931 pour état fébrile avec anémie et atteinte marquée de l'état général *ayant débuté en octobre 1930*.

Passé pathologique assez chargé : paludisme, érythème noueux, légère atteinte d'un sommet, dysenterie bacillaire, crises vésiculaires fébriles.

En 1923, séjour en Egypte ; en 1927, augmentation sensible du volume du foie et de la rate, anémie (3.870.000) avec leucopénie relative (5.400) et inversion de la formule sanguine.

Depuis cette époque, ont subsisté des troubles de l'état général, des troubles digestifs divers plus accusés depuis un an.

Depuis octobre 1930 : fièvre élevée et persistante, oscillant de 38° à 39° et plus, avec abondantes sueurs nocturnes, augmentation du volume de la rate dont le pôle inférieur dépasse le rebord costal de deux travers de doigt.

Différents diagnostics, Dothiéntérie, fièvre de Malte, Paludisme, Hépatite Amibienne, Tuberculose Spléno-hépatique sont tour à tour évoqués, puis finalement éliminés par divers essais thérapeutiques inefficaces. Cependant, l'état du malade s'aggrave, et c'est alors que le Dr d'Élsnitz a l'occasion de l'examiner.

On se trouve en présence d'un sujet amaigri ; la tonalité de ses téguments est intermédiaire entre un teint bronzé et un teint terreux. La température oscille toujours de 37° à 38°5. Le foie est gros et la rate, de consistance assez molle, déborde le rebord costal de quatre travers de doigt.

L'anémie s'est accusée (3.751.000) ; la leucopénie se maintient (4.250) avec hypogranulocytose (40 %).

La Formol-leucogélification est positive.

Devant cet ensemble clinique on pense à la possibilité d'une Leishmaniose viscérale et on décide d'appliquer un traitement d'épreuve par les sels d'antimoine (21 avril 1931).

On utilise l'émétique de soude (Stibyal) en injections intra-veineuses tous les deux jours aux doses progressives de 2 à 12 centigrammes, chiffre qu'on ne peut dépasser sans observer un état nauséeux. En quatorze injections, la dose totale de 1 gr. 24 a été injectée.

L'état général s'est amélioré, le teint s'est éclairci, les globules rouges ont augmenté de plus d'un million (4.990.000), la leucopénie s'est atténuée (6.250) et les polynucléaires sont revenus à un chiffre normal (65 %).

Mais la température s'est peu modifiée, de même que la splénohépatomégalie.

Devant l'action incomplète du Stibyal on applique un traitement plus énergique par l'Urée Stibamine, à la dose totale de

1 gr. 35 par injections bi-hebdomadaires de 0 gr. 20 après une courte progression.

Dès la quatrième injection et 0 gr. 40 de produit injecté, la température tombe définitivement à la normale ; l'Hépatosplénomégalie régresse, d'abord assez vite puis progressivement, une fois cette série thérapeutique terminée.

L'amélioration sanguine s'est confirmée.

La réaction de Chopra est positive ; la Formol-leucogélification est positive ; la culture du sang sur milieu N. N. N. est négative.

Mais alors apparaissent une *oligurie*, une *éruption d'aspect pemphigoïde à la plante du pied* et des *douleurs rhumatoïdes* très pénibles, localisées aux genoux, aux hanches et à la colonne vertébrale, sans manifestations inflammatoires locales.

Quelques nouvelles injections d'Urée Stibamine (0 gr. 70) non seulement ne dissipent ces manifestations, mais les exagèrent et amènent l'apparition d'une rougeur diffuse de la gorge avec dysphagie, de *douleurs dans les régions hépatique et splénique avec augmentation transitoire de ces viscères*. Tous ces troubles furent passagers, sauf les douleurs ostéo articulaires, beaucoup plus tenaces.

A ce moment, c'est-à-dire cinq mois après la mise en œuvre du traitement stibié, le Chopra reste encore positif, la Formol-leucogélification est négative, la culture sur milieu N. N. N. est encore une fois négative.

Dans la suite toutes les réactions biologiques se négativeront, la formule sanguine deviendra normale et surtout, M. B... aura recouvré une vigoureuse santé qui lui permettra jusqu'ici (1935) et sans aucune défaillance de remplir des obligations professionnelles difficiles nécessitant tout à la fois un surmenage nerveux et intellectuel et une grande résistance physique.

C. — CAS AUTOCHTONES

OBS. X. — Bizard et Terrien. Origine méditerranéenne niçoise. (*Bull. Soc. Path. Exot*, février, page 89 et *Gaz. Méd. Nantes*, 15 juillet 1923).

OBS. XI. — Jean Olmer (Soc. Méd. hôp., séance du 9 octobre 1931)
Homme, 24 ans, kala-azar autochtone.

Augmentation volume de l'abdomen et pesanteur abdominale, amaigrissement.

Fièvre intermittente sans accès paroxystique.

Rate énorme (32/25), dure.

Foie hypertrophié, légère circulation collatérale.

Hypertrophie ganglionnaire discrète.

Teint blanc jaunâtre.

Formule sanguine : 4.400.000 hématies,

1.000 leucocytes,

68 % polynucléaires,

22 % lymphos.

Ponction splénique négative.

Évolution rapide de la splénomégalie.

Splénectomie : frottis : leishmania ; mort par hémorragie.

OBS. XII. — Abrami. Grégoire, R. Wallich (Soc. Méd. hôp., séance du 20 novembre 1931).

Femme, 35 ans : kala-azar autochtone.

Asthénie, somnolence.

Température oscillante, accès paroxystiques quotidiens ou bi-quotidiens et sueurs, courtes rémissions.

Rate volumineuse.

Foie un peu gros.

Pâleur, pigmentation chamois foncé élective sous les yeux, sur les mains.

Formule sanguine : 4.094.000 hématies,

13.830 leucocytes,

30 % polynucléaires,

31 % moyens monos,

26 % lymphos.

Formol-leucogélification positive.

Inversion du rapport sérine/globuline.

Splénectomie.

Néostibosane, 3 grammes.

Guérison.

OBS. XIII. — D'Elsnitz et Liotard (Soc. Méd. hôp., séance du 29 janvier 1932).

M^{me} X..., jeune femme, jusqu'alors en bonne santé, fait en 1928 un voyage en Corse ; après à peine quelques semaines, elle ressent une asthénie intense avec amaigrissement, sueurs, état fébrile probable, mais non vérifié dès le début. On soupçonne d'abord la tuberculose, mais tous les examens sont à cet égard négatifs. Par contre, la température, régulièrement mesurée, est oscillante et dessine des ondulations assez régulières.

La rate augmentant de volume et l'examen du sang ayant décelé une anémie avec leucopénie, on pense à l'existence d'une fièvre de Malte, diagnostic bientôt infirmé par les épreuves de laboratoire.

Le diagnostic de Leishmaniose est à ce moment envisagé, mais écarté en raison du faible degré de la splénomégalie et de l'absence de pigmentation cutanée.

Finalement, et après maintes hésitations dans le diagnostic, la rate ayant augmenté de volume, une ponction splénique fut pratiquée qui révéla l'existence de leishmania dans la pulpe splénique.

Un traitement stibié améliorerait la malade, lorsqu'une grippe compliquée provoqua une terminaison fatale.

Obs. XIV. — D'Élsnitz, inédite.

M^{me} T..., 22 ans, adressée au D^r d'Élsnitz par le D^r Dhauteville de Juan-les-Pins. *Le 8 janvier 1932*, après une grossesse normale, accouche d'un enfant parfaitement bien constitué. *Le 21 janvier* s'installe un état fébrile caractérisé par des oscillations thermiques de 37°5 à 39° environ ; le 25 janvier : région splénique douloureuse, la rate est percutable — hémoculture négative — examen cytologique du sang : 4.402.000 hématies — 5.400 leucocytes — 71 % polynucléaires — 22 % lymphocytes — 7 % grands et moyens monos. Les jours suivants, augmentation rapide du volume de la rate. Le 9 février, nouvel examen cytologique : 4.216.000 hématies — 37 % polynucléaires — 47 % lymphocytes.

Le D^r Dhauteville applique une série d'injections de Néostibosane à 0 gr. 30. Aucun résultat. Puis, il pratique un abcès de fixation. La fièvre baisse momentanément après son ouverture puis revient à ses chiffres initiaux.

Ensuite, série d'injections de Stibyal jusqu'au total de 1 gr. 60 sans modifications. La malade maigrit.

Envoyée le 14 mai au D^r d'Élsnitz. Examen : gros ventre, poids normal, rate volumineuse, dure, indolore, mobile, 24 centimètres. de diamètre vertical, atteignant en bas la crête iliaque gauche, en avant la ligne médiane.

Légère pâleur des téguments, mais surtout *pigmentation* de la face, couleur chamois foncé. Localisation élective aux régions sus et sous-orbitaires, à la racine du nez (image en papillon). Autres régions : dos des mains et des avant-bras, face interne des cuisses et des organes génitaux, aréoles des seins.

Sur les zones pigmentées, existence de *taches blanches* totale-

ment dépigmentées, arrondies ou ovalaires, de quelques millimètres à un centimètre de diamètre.

Sur le conseil du Dr d'Élsnitz, un traitement à l'Urée Stibamine a été appliqué dont il n'a pu connaître le détail, mais il a pu savoir par la suite que sous l'action de ce traitement, tous les symptômes de la maladie et en particulier la fièvre, la splénomégalie et même la pigmentation ont disparu pour faire place à la guérison.

OBS. XV. — Cassoute, Paul Giraud et Trabuc (Soc. Méd. hôp., séance du 24 juin 1932).

Femme : kala-azar.

Incubation courte (3 mois ?).

Amaigrissement, toux quinteuse, asthénie.

Température irrégulière.

Rate très volumineuse (29 centimètres dans son grand axe).

Foie un peu gros.

Pâleur.

Formule sanguine : 3.088.000 hématies,
1.080 leucocytes,
47 % polynucléaires,
44 % grands et moyens monos.

Ponction splénique positive.

Stibyal : 2 gr. 50.

Néostibosane : 2 gr. 10.

Guérison.

OBS. XVI. — D. Olmer et Jean Olmer (*Presse Médicale* du 8 mars 1933).

Femme, 42 ans, kala-azar autochtone.

Prodrome : douleur dans l'épaule gauche.

Température oscillante, accès vespéral, sudation.

Rate très volumineuse.

Formule sanguine : 3.700.000 hématies,
1.500 leucocytes,
48 % polynucléaires,
43 % lymphocytes.

Ponction splénique positive.

Formol-leucogélification négative.

Évolution rapide après un début brusque.

Néostibosane : 3 gr. 50.

Stibyal : 1 gramme.

Guérison.

OBS. XVII. — D. Olmer et Jean Olmer (*Presse Médicale*, 8 mars 1933).

Jeune fille : kala-azar autochtone.

Lassitude.

Température oscillante, accès fébriles, sueurs.

Rate volumineuse.

Pâleur.

Formule sanguine : 3.150.000 hématies,
3.500 leucocytes,
60 % polynucléaires,
39 % moyens monos et lymphos.

Formol-leucogélification négative.

Ponction splénique positive.

Diagnostic précoce.

Néostibosane : 2 gr. 10.

Guérison.

OBS. XVIII. — D'Ælsnitz et M^{lle} Gautschi (Soc. Méd. hôp., séance du 28 février 1933).

M^{me} F..., 42 ans, est adressée en juin 1932 au D^r d'Ælsnitz par le D^r Romieu de Digne pour splénomégalie fébrile avec grave atteinte de l'état général ; elle n'a jamais quitté la France.

En excellente santé jusqu'en février 1932, époque à laquelle à la suite d'un abcès de l'amygdale s'installe un état fébrile avec oscillations régulières et paroxysme quotidien entre 14 et 16 heures, suivi de sueurs profuses, de nausées et parfois de vomissements. L'asthénie est marquée ; l'amaigrissement de 15 kilos après deux mois d'oscillations thermiques ininterrompues, sauf une rémission spontanée de la fièvre durant une dizaine de jours.

L'examen cytologique du sang décèle une mononucléose accusée ; la recherche de l'hématozoaire a été négative ainsi qu'une hémoculture et les divers séro-diagnostic.

Une radiographie pulmonaire n'a également rien appris.

Au premier abord on est frappé par le *teint gris jaunâtre de la face* ; ce n'est pas un hâle solaire, car cette pigmentation est inégalement répartie, surtout marquée aux régions sus et sous-orbitaires et autour de la bouche ; on la retrouve au dos des mains, à la face dorsale des avant-bras.

L'amaigrissement est évident : on apprend que le poids a diminué de 20 kilos depuis le début de la maladie.

L'abdomen est volumineux, météorisé ; la rate est hypertrophiée, s'étendant jusqu'à 8 centimètres au-dessous de l'ombilic et dépassant

sant la ligne médiane à droite de 4 centimètres. Le foie est de volume sensiblement normal.

La température est toujours assez régulièrement oscillante, de 37°-38° à 40° et plus le soir ; les sueurs sont abondantes lors du paroxysme quotidien.

La Formol-leucogélification, la réaction de Chopra sont positives.

La formule hémoleucocytaire à la date du 15 juin donne : 4.100.000 hématies ; 3.800 leucocytes ; 54 % polynucléaires ; 30 % lymphos ; 15 % grands et moyens monos.

Le 21 juin, on institue un traitement au Néostibosane dont on fait une dose totale de 3 gr. 35 en seize injections de 0 gr. 20 tous les jours. Au bout de 10 jours de ce traitement les sueurs diminuent, la température vespérale fléchit à 38°5 au lieu de 40° et continue ensuite à baisser jusqu'à la normale vers la fin des injections. Parallèlement, la rate a nettement diminuée de volume, et, de suite après ce traitement, le 7 juillet, le dosage des albumines du sang montre une hyperprotéïnémie avec inversion du rapport sérine/globuline (albumine totale : 90 grammes ; sérine : 35 gr. 50 ; globuline : 54 grammes).

Deux mois plus tard, le 5 octobre, la température est demeurée rigoureusement normale ; le poids a augmenté de 10 kilos ; la pigmentation et l'asthénie ont disparu.

La formule sanguine montre un léger gain d'hématies (4.500.000), mais surtout la disparition de la leucopénie (7.900) et de l'agranulopénie (62 %).

La malade est revue le 27 janvier. L'amélioration générale continue à s'affirmer ; la rate, après la diminution assez rapide de la période thérapeutique, s'efface plus lentement. La Formol-leucogélification et la réaction de Chopra sont toujours positives. L'albumine totale est de 93 gr. 30 ; la sérine 66 gr. 50 et la globuline 26 gr. 80, soit un rapport sérine/globuline de 2,48.

Depuis, et jusqu'ici (1935) la malade jouit d'une santé parfaite ; elle ne s'est plus plainte du moindre trouble.

(Obs. XIX. — D'Elsnitz et Carcopino (Soc. Méd. hôp., séance du 27 octobre 1933).

Mlle L..., 24 ans, vient consulter pour la première fois le 22 mai 1933, pour état fébrile avec grave atteinte de l'état général ayant débuté en février 1932.

Depuis cette époque, et maintenant encore, des accès fébriles se renouvellent quotidiennement vers 5 heures du soir, atteignant 40° ou plus ; la nuit elle est incommodée par d'abondantes sueurs. Son poids a diminué de 20 kilos.

A l'examen, on est avant tout frappé par le volume de l'abdomen ; il est *météorisé mais sans ascite*. Une rate énorme est perçue atteignant en bas la crête iliaque et venant en avant au voisinage de l'ombilic. Le foie est de volume normal. Aux principaux carrefours ganglionnaires on peut sentir des *adénites assez volumineuses*, dures, mais indolores ; les deux épitrochléens sont perceptibles.

Les téguments présentent une *pigmentation couleur chamois clair*, localisée électivement à la face (pourtour de la bouche, régions sus et sous-orbitaires), au dos des mains et des avant-bras, aux jambes ainsi qu'au voisinage des organes génitaux externes.

La cytologie sanguine montre 3.900.000 hématies, 5.600 leucocytes, 48 % polynucléaires, 27 % lymphos, 24 % grands et moyens monos.

Le temps de coagulation est de douze minutes.

La Formol-leucogélification et la réaction de Chopra sont positives.

Il y a la hyperprotidémie (88 grammes), hyperglobulinémie (64 grammes), inversion du rapport sérine/globuline (0,37).

Le diagnostic de leishmaniose viscérale posé sur cet ensemble, des injections de Néostibosane sont aussitôt pratiquées. *Dès la cinquième injection* la température commence à céder puis revient à la normale à la fin de ce traitement (2 gr. 05 au total de Néostibosane), cependant qu'apparaissent de l'œdème des membres inférieurs, une *circulation veineuse collatérale abdominale et de l'ascite*.

Des injections d'Urée Stibamine sont mises alors en œuvre : immédiatement, l'œdème périphérique disparaît, puis l'ascite, cependant qu'assez vite la rate diminue de volume jusqu'à ne plus être palpable tout en restant douloureuse, à la fin de ce second traitement (1 gr. 80 d'Urée Stibamine). Des hypertrophies ganglionnaires, seules les adénites épitrochléennes sont encore un peu perceptibles. Au point de vue hématologique, les leucocytes ont augmenté (6.100) et la neutropénie a cédé (56 %).

Par la suite l'amélioration générale s'est confirmée par la persistance de l'apyrexie, par l'augmentation du poids, la disparition de la pigmentation et de l'anémie, la réapparition des éosinophiles dans le sang.

En août seulement la réaugmentation du volume de la rate, qui déborde de quatre travers de doigt le rebord costal et demeure douloureuse incite à faire une deuxième série d'Urée Stibamine (2 gr. 50). Celle-ci est sans influence sur la splénomégalie. La réaction de Chopra et la Formol-leucogélification restent positives ; l'hyperprotidémie subsiste encore (101 grammes) avec l'inversion

du rapport sérine/globuline mais, dans les mois suivants, l'amélioration générale s'est affirmée de plus en plus et l'état de santé de cette jeune femme est revenue à son état antérieur à la maladie.

OBS. XX. — D'ELSNITZ, G. BONNET et A. RAYBAUT (Soc. Méd. hôp., séance du 18 janvier 1935).

C... Jean, employé de banque. Habite la banlieue de Nice. Pas de chiens dans son voisinage immédiat. Bonne santé habituelle.

Depuis le début de *novembre* 1933, amaigrissement, pâleur progressive, asthénie, crises sudorales nocturnes.

Le 17 *novembre*, premier examen médical : facies pâle avec adjonction d'une légère pigmentation frontale. Grosse rate débordant le rebord costal de trois travers de doigt. La notation de la température a révélé l'existence d'oscillations thermiques à paroxysme vespéral, d'ampleurs irrégulières atteignant parfois 39° et même 40°. Tous les séro-diagnostic (Eberth, Melitensis) sont négatifs. Cytologie sanguine : 2.990.000 leucocytes, 41 % polynucléaires, 47 % lymphocytes, 14 % grands monos.

Le 27 décembre, nouvel examen : la fièvre a persisté toujours oscillante, mais irrégulière. Le facies pâle avec un très léger revêtement pigmentaire irrégulier. Rate inchangée. Existence de *volumineuses adénites épitrochléennes indolentes* des dimensions d'une amande verte à gauche, d'une noisette à droite. Pas d'adénites appréciables dans les différents carrefours. Cytologie sanguine : 4.300.000 hématies ; 4.400 leucocytes, dont 21 % polynucléaires ; 76 % lymphocytes et 3 % grands monos. Formol-leucogélification très positive. Réaction de Chopra très positive.

Nous commençons immédiatement un traitement à l'Urée Stibamine : injections intra-veineuses de doses progressant de 5 à 20 centigrammes tous les trois à quatre jours. Du 28 décembre 1933 au 15 février 1934, dose totale de 2 gr. 35 en quatorze injections. Traitement parfaitement toléré, aucun incident.

Au bout de quinze jours, la fièvre avait nettement cédé ; deux semaines plus tard elle était et se maintenait à la normale et même au-dessous, oscillant entre 36° et 37°. Parallèlement, les crises sudorales s'atténuent, puis disparaissent. La rate se rétracte jusqu'au niveau du rebord costal. *Les adénites épitrochléennes diminuent sensiblement*. L'état général s'est rapidement amélioré : augmentation du poids, des forces, atténuation de la pâleur. La cytologie sanguine est à peine modifiée : albumines totales du sérum sanguin, 108 gr. 60 ; globuline, 55 gr. 60 ; sérine, 53 grammes pour mille.

Examen du 14 mars : le malade n'a suivi aucun traitement sup.

plémentaire. La température est restée rigoureusement normale. Le poids a augmenté de 10 kilos. La pâleur a disparue. Reste une légère pigmentation frontale. La rate n'est plus palpable, percutable seulement sur trois travers de doigt. *Les ganglions épitrochléens se sont réduits* aux volumes d'un haricot à gauche, d'un petit pois à droite.

Examen du 25 avril : aucune température. État général excellent. Rate de volume normal. *Adénites épitrochléennes encore diminuées de volume.* Cytologie sanguine : 4.000.000 d'hématies ; 5.680 leucocytes dont 54 % polynucléaires, 43 % lymphocytes, 3 % grands monos. Albumines totales du sérum sanguin : 110 grammes ; globuline, 56 grammes ; sérine, 54 grammes. Formol-leucogélification et réaction de Chopra très atténuées.

Pendant les six mois consécutifs, *état de santé absolument normal.*

Examen du 7 novembre 1934, un an après le début apparent de la maladie : la température s'est maintenue constamment normale (36°5 à 37°). Facies normal ; ni pâleur, ni pigmentation. Rate normale. *Les ganglions épitrochléens, encore perceptibles, se sont réduits* aux dimensions d'un petit pois à gauche, d'un grain de riz à droite. Cytologie sanguine : 4.550.000 hématies ; 8.320 leucocytes dont 61 polynucléaires ; 33 lymphocytes, et 6 grands et moyens monos pour cent. Les réactions de Chopra et au Formol sont absolument négatives. Albumines totales du sérum sanguin : 89 gr. 60 ; globuline, 37 gr. 60 ; sérine, 52 grammes.

OBS. XXI. — René Bénard. Poumailloux et Brincourt (Soc. Méd. hôp., séance du 15 février 1935).

Jeune fille : kala-azar.

Incubation, 11 mois ?

Fatigue, inappétence, début brusque par : accès paroxystiques fébriles quotidiens ou biquotidiens. transpiration.

Rate très volumineuse.

Foie un peu gros.

Ganglion épitrochléen.

Pâleur laiteuse, porcelainée.

Formule sanguine : 2.956.000 hématies,
3.600 leucocytes,
24 % polynucléaires,
51 % moyens et grand monos.

Formol-leucogélification positive.

Réaction de Chopra positive.

Hyperprotidémie, inversion du rapport sérine/globuline.

Ponction splénique positive.

Culture du suc splénique sur milieu N. N. N. positive.

Urée Stibamine 4 gr. 35. Signes d'intolérance.

Guérison.

OBS. XXII. — Jacques Decourt et Ariès (Soc. Méd. hôp., séance du 15 février 1935).

Femme, 42 ans : kala-azar autochtone.

Incubation peu prolongée (quatre mois ?).

Asthénie.

Température oscillante, accès irrégulièrement vespéral, transpirations.

Rate très volumineuse.

Foie légèrement hypertrophié.

Adénopathies discrètes.

Formule sanguine : 3.420.000 hématies,
4.200 leucocytes,
50 % polynucléaires,
32 % lymphos.

Formol-leucogélification positive.

Réaction de Chopra positive.

Ponction splénique positive.

Stibyal : 0 gr. 14 en trois injections, réactivation thermique.

Urée Stibamine : 2 gr. 20. Signes d'intolérance. (La malade avait reçu antérieurement des injections de Septicémine.)

Guérison.

OBS. XXIII. — D'Ælsnitz, R. Galavielle et A. Raybaut (Soc. Méd. hôp., séance du 8 mars 1935), en partie due à l'obligeance de M. le Médecin-Colonel Gensollen, médecin-chef de l'Hôpital militaire à Nice et de ses collaborateurs.

B... Gabriel, 21 ans, soldat, est envoyé le 16 août 1934 pour fièvre persistante avec amaigrissement et pâleur des téguments.

Aucun antécédent pathologique. A noter la présence, avant son incorporation, dans son entourage familial, d'un chien, dont l'état n'a pu être vérifié.

Ce jeune homme accuse depuis le *début de juillet 1934* une sensation de faiblesse intense, de l'anorexie, des sueurs nocturnes accompagnant des mouvements fébriles perçus subjectivement.

A l'examen, on constate d'emblée une notable augmentation du volume de l'abdomen avec accentuation du volume de la rate

dont le pôle inférieur est perceptible à deux travers de doigt, au-dessous du rebord costal, la matité splénique remontant en haut au-dessus de son niveau normal. Le foie et légèrement augmenté de volume.

La température, aux heures où elle est prise, est peu accusée et dépasse rarement 38°. Il existe des crises sudorales importantes.

L'examen cytologique du sang montre l'existence d'une diminution des hématies (3.825.000), d'une leucopénie (4.160), d'une granulopénie (43 % de polynucléaires) avec augmentation des mononucléaires (57 %, dont 33 % lymphocytes, 9 grands monos et 10 moyens monos).

La Formol-leucogélification est positive.

La Formol-Stibosame réaction de Nattan Larrier est positive.

La réaction de Chopra est positive.

Le diagnostic de kala-azar étant ainsi posé, un traitement par le Néostibosane est institué à partir du 6 septembre par doses progressives de 0,10 à 0,30 tous les deux ou trois jours, cette dose étant continuée jusqu'au 24 septembre, le malade ayant alors reçu la dose totale de 2 gr. 05 du produit stibié. Au cours de ce traitement *les oscillations thermiques s'accroissent* progressivement pour atteindre près de trois degrés (36°7 à 39°3) à la fin de la série d'injections (fig. 6). Le traitement est interrompu pendant 35 jours, pendant laquelle le malade quitte l'Hôpital militaire pour rentrer dans sa famille où il restera jusqu'à sa guérison.

Le malade séjourne alors à Menton où un traitement par dix injections de Fouadine lui est appliqué sans résultat. En effet, la température s'accroît progressivement par oscillations assez régulières atteignant et dépassant 40° le soir pour redescendre le matin au-dessous de 37° et même de 36°.

Le malade est de nouveau examiné à la fin d'octobre (Dr Galavielle). Dans l'impossibilité de trouver immédiatement un produit plus actif, quelques injections de Néostibosane sont encore essayées, sans résultat. L'un de nous voit alors le malade avec son confrère de Menton et fait les constatations suivantes :

Sujet très amaigri, pâle, avec une légère pigmentation faciale couleur chamois ; l'abdomen est volumineux, rénitent à la palpation ; la rate, qui a grossi notablement, descend jusqu'au niveau de l'ombilic, son bord antérieur atteignant la ligne médiane ; sa dimension verticale est de vingt-quatre centimètres. Le foie est de volume normal. Les ganglions sont légèrement hypertrophiés dans tous les carrefours ; on perçoit l'existence d'une petite adénite épitrochléenne à droite.

La fièvre s'est notablement accusée ; elle est assez régulière-

ment oscillante, descendant au-dessous de 36° le matin, atteignant ou dépassant 40° lors du paroxysme vespéral quotidien, ce dernier habituellement suivi d'une crise sudorale importante. L'examen cytologique du sang montre que l'anémie s'est légèrement accentuée (3.000.000), que la leucopénie persiste (5.000), que la neutropénie s'est fortement accusée (25 % de polynucléaires).

La Formol-leucogélification et la réaction de Chopra sont toujours positives. La réaction Séro-sérique de Nattan Larrier est négative.

Dans ces conditions on décide de commencer et de poursuivre activement un traitement stibié par l'Urée Stibamine, qui, après quelques doses progressives, est régulièrement appliqué tous les trois jours en injections intra-veineuses de 0 gr. 20.

Dès la quatrième injection d'Urée Stibamine (18 novembre), les accès thermiques diminuent d'importance et les crises sudorales qui les suivent s'atténuent sensiblement. A partir de ce moment, l'action du médicament sur la courbe thermique se manifeste des deux façons suivantes :

D'une part *effet hypothermique immédiat* manifesté par la réduction puis par la suppression du paroxysme vespéral le jour de l'injection, alors que l'ascension thermique subsiste encore les jours intermédiaires aux injections.

D'autre part *effet, de réduction progressive et globale de la fièvre* se manifestant nettement après la sixième injection, particulièrement évident après la neuvième (6 décembre), la température ne dépassant désormais qu'exceptionnellement 37°5 (fig. 5).

Cette série thérapeutique est terminée le 17 décembre, la dose totale d'Urée Stibamine injectée ayant été de 2 gr. 10.

L'effet de ce traitement s'est manifesté par une régression tardive (début de janvier) de la splénomégalie ; mais la température ne s'est pas stabilisée. Il persiste une fébricule irrégulière, entrecoupée parfois d'une poussée thermique à 38°5 et même 39°. Il n'y a pas d'amélioration notable de la formule sanguine (3.783.000 hématies ; 3.259 leucocytes, dont 37 % polynucléaires ; 25 % lymphocytes, 38 % grands et moyens monos). La Formol-leucogélification et la réaction de Chopra sont toujours positives.

Il apparaît donc que la série d'Urée Stibamine, (qui, à cette dose et appliquée d'emblée, a jusqu'ici provoqué la guérison définitive) a eu cette fois, en application tardive, un effet incomplet.

Dans ces conditions, on décide l'application d'une nouvelle série d'Urée Stibamine et, cette fois, la dose totale de un gramme amène la chute définitive de la température, l'amélioration de l'état gé-

néral, l'amélioration de la formule sanguine (4.110.000 hématies ; 5.600 leucocytes), la régression marquée de la splénomégalie, en un mot l'ensemble des manifestations qui s'amorcent et progressent sans arrêt quand le traitement stibié a été suffisant.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE DU KALA-AZAR AUTOCHTONE DE L'ADULTE

Période d'incubation.

Il apparaît que l'incubation du kala-azar de l'adulte peut, en général, varier dans des proportions considérables (Brahmachari). En ce qui concerne le kala-azar autochtone, il est difficile d'en préciser la *durée* quand le sujet atteint n'a pas quitté la région où il a été contaminé (quelques semaines dans les obs. XX et XXIII, incubation courte également, trois mois probablement, dans l'obs. XV). Cela est également difficile quand le malade a séjourné antérieurement dans deux ou plusieurs régions où la contamination est possible (obs. IX, obs. VIII, cinq ans ou beaucoup moins ; obs. XVIII, deux ans ou quelques mois). Cependant, il existe des cas où le sujet habitant une région indemne de leishmaniose, n'a séjourné qu'une fois et à une époque connue dans une région contaminée ; alors on peut établir la durée de l'incubation qui a été par exemple de onze mois dans l'obs. XXI, de quatre mois dans l'obs. XXII. •

Dans l'ensemble, il apparaît d'ailleurs que l'incubation de la maladie chez l'adulte peut atteindre une très longue durée ; ainsi dans le cas observé par d'Élsnitz et Liotard (obs. IX), elle aurait été de sept ans si la contamination datait du séjour en Egypte. Mais il faut faire une restriction importante à cette notion si l'on remarque que ces incubations prolongées ne sont pas rigoureusement silencieuses et, qu'en réalité,

elles se continuent insensiblement avec la période prodromique de la maladie qui elle-même peut être extrêmement durable.

Période prodromique.

Cette phase de la maladie peut être extrêmement incertaine tant par son début que par sa durée. En effet, au moment où on l'observe, les manifestations qui la traduisent sont d'ordre si banal qu'elles attirent à peine l'attention ou qu'elles sont incapables de faire préjuger de l'infection qu'elles traduisent. Il s'agit, en effet, de *fatigue*, d'*asthénie*, d'*amaigrissement*, de *troubles digestifs* variés, de *toux* sans signes d'auscultation, toutes manifestations communes à des quantités de causes et d'ailleurs fréquemment rencontrées chez des sujets simplement nerveux et indemnes de toutes maladies caractérisées. Si l'on ajoute, que ces prodromes ne s'accroissent pas progressivement, mais qu'ils subissent dans leur évolution des variations progressives ou régressives d'intensité, on comprendra qu'ils ne peuvent orienter le médecin vers un diagnostic étiologique et que, c'est toujours rétrospectivement que ces troubles seront rattachés à la véritable cause qui les provoque.

C'est dire que, dans cette période évolutive de la maladie, le diagnostic véritable n'est jamais fait et que c'est, en réalité, la *période des erreurs de diagnostic*. En effet, si l'on parcourt les diverses observations de kala-azar autochtone de l'adulte, on constate que des étiquettes variables et successivement changeantes ont été appliquées aux malades qui présentaient ces manifestations prémonitoires. Chez un malade de M. d'Élsnitz (obs. IX) on a successivement incriminé l'appendice, le cœcum, la vésicule biliaire, etc. Dans un autre cas (obs. XVIII) on a cru à la tuberculose pulmonaire au point de mettre la malade dans un service de tuberculeux.

Invasion et modes de début.

La maladie peut passer à la période d'état sous des modes variables suivant les cas. Souvent, c'est insensiblement que

les troubles caractéristiques apparaissent et ainsi, en même temps que le malade maigrit, s'affaiblit, et pâlit, une fièvre s'installe accompagnée de transpirations dont la persistance provoque une série de recherches biologiques.

D'autres fois, c'est d'une façon assez subite que surviennent les premiers accès fébriles importants, accès suivis de sudations, plus ou moins profuses (obs. IX, XX).

Quelquefois spontanée, cette invasion fébrile est d'autres fois provoquée par une affection intercurrente (abcès de l'amygdale dans l'obs. XVIII), ou une grossesse (obs. XIV).

Période d'état.

Dès lors, à sa période d'état, le kala-azar réalise une splénohépatomégalie fébrile avec pâleur, modifications assez spéciales de la formule sanguine et parfois pigmentation.

Nous étudierons successivement les différentes manifestations de ce syndrome clinique tout en soulignant à mesure les traits qui sont spéciaux à la maladie de l'adulte et qui la distinguent de la forme infantile.

I. — FIÈVRE ET TYPES FÉBRILES.

Suivant les cas, la température peut être lentement progressive et alors commencer par une courbe de faible amplitude, généralement irrégulière, qui s'accuse ensuite progressivement soit spontanément (obs. XX, XV), soit sous l'influence de causes provocatrices telles qu'une affection intercurrente ou même le début d'un traitement stibié (XXIII, fig. 6). D'autres fois, après une période *en apparence* normale la température débute tout à coup par un grand accès paroxystique suivi de transpiration, accès qui dès lors se renouvelle tous les jours (obs. XIX).

Ayant ainsi débuté, la fièvre va dès lors évoluer suivant un type qui nous paraît assez particulier à l'adulte. On a habituellement observé, que dans le kala-azar, en général, il existe plusieurs paroxysmes fébriles dans les vingt-quatre heures, accompagnés chaque fois d'une crise sudorale. Nous acceptons cette formule et, en effet, les malades se plaignent souvent de ces crises de transpiration répétées particulière-

ment au cours de la nuit ; mais, si ces paroxysmes sont vraiment irréguliers chez l'enfant et donnent à la courbe fébrile une allure que M. d'Elstnitz a qualifié de « désordonnée », ils paraissent se grouper avec plus de régularité chez l'adulte qui, au moins à une certaine période de sa maladie, présente un paroxysme vespéral régulier. C'est l'existence habituelle de ce paroxysme vespéral qui donne à la courbe fébrile cette allure *régulièrement oscillante* qui frappe dans beaucoup d'observations et qui est particulièrement nette dans certains cas (fig. 5), pouvant se prolonger sous ce type, et sans modifications, durant des mois consécutifs (obs. VI). Certes, les oscillations peuvent être faibles ou amples, entrecoupées d'irrégularités, parfois groupées sous une forme plus ou moins ondulante (obs. XIII) ; il n'en reste pas moins vrai que très fréquemment la température est assez régulièrement oscillante chez l'adulte, fait au contraire relativement exceptionnel chez l'enfant.

Les *crises sudorales* qui suivent chaque paroxysme fébrile sont particulièrement importantes après l'accès vespéral, mais se répètent une ou plusieurs fois pendant la nuit. Ce sont souvent ces transpirations nocturnes qui, au début de l'infection, ont poussé le malade ou le médecin à vérifier et à dépister l'existence de la fièvre méconnue jusque-là.

L'*évolution de cette température* n'est pas aussi habituellement inéluctable que chez l'enfant où, si le cas n'est pas traité, elle persiste et s'accroît jusqu'à la mort. Dans le kala-azar de l'adulte il arrive que la fièvre s'atténue et même disparaisse complètement et spontanément en dehors de toute influence thérapeutique. Certes, ce n'est là qu'une sédation temporaire ; la température reprend et s'accroît au bout d'un temps variable (une dizaine de jours dans l'obs. XVIII, plus d'une année dans l'obs. I), mais on comprendra combien, dans les cas non encore identifiés, cette circonstance est susceptible d'égarer le diagnostic.

II. — SPLÉNOMÉGALIE HABITUELLE, HÉPATOMAGALIE INCONSTANTE

La splénomégalie est une manifestation habituelle et constante de la leishmaniose viscérale. Elle en est l'élément carac-

téristique. Il n'existe pas à notre connaissance de kala-azar sans splénomégalie appréciable. En revanche, on constate des variations dans l'époque d'apparition de la splénomégalie, dans la rapidité de son accroissement et dans le degré qu'elle peut atteindre.

La rate ne paraît généralement augmentée de volume qu'après une évolution fébrile ou subfébrile plus ou moins longue. Si dans beaucoup d'observations, on constate dès les premiers examens que cet organe déborde nettement le rebord costal, c'est que toute une période de la maladie a été méconnue ou faussement interprétée. Nous croyons en réalité que, comme dans d'autres affections splénomégaliqes (Dothiéntérie, Mélictococcie, etc.), l'augmentation de volume de la rate est contemporaine de l'évolution fébrile, mais qu'elle n'arrive nettement à la perception clinique qu'avec un retard apparent. Pratiquement, il n'y a pas là de difficultés puisque à l'époque où l'on commence à songer à l'existence d'un kala-azar la rate est déjà grosse et parfois même très volumineuse.

Si la maladie n'est pas traitée, le volume croît régulièrement : le pôle inférieur atteignant ou dépassant le niveau de l'ombilic, descendant même parfois jusqu'à la fosse iliaque (obs. XIV), le bord antérieur atteignant puis dépassant la ligne médiane. En pareil cas, la consistance de l'organe, qui était assez molle au début, s'accroît et la rate devient dure à la palpation.

Pareilles éventualités pouvaient s'observer à l'époque où le médecin, non prévenu de l'existence du kala-azar, laissait évoluer ces cas sans leur proposer le traitement spécifique de la maladie. Aujourd'hui la mise en œuvre plus précoce du traitement stibié a supprimé pour ainsi dire complètement la constatation des rates énormes que l'on observait autrefois.

D'ailleurs, en dehors même de l'influence thérapeutique, la rate du kala-azar de l'adulte peut diminuer spontanément de volume au cours d'une de ces rémissions bien particulières à cette forme clinique, circonstance jamais observée dans la forme infantile.

Nous n'avons pas pu nous convaincre personnellement

avec M. d'Ælsnitz de l'existence régulière d'une incisure sur le bord antérieur de la rate, caractère que Benhamou a décrit comme propre aux rates leishmaniennes. Nous n'avons pas eu l'occasion de pouvoir préciser le volume exact de la rate par vérification radiologique, éventualité souvent possible comme M. d'Ælsnitz l'a montré dans le kala-azar de l'enfant.

L'augmentation de volume du foie est loin d'être constante. Dans quelques cas, l'hépatomégalie est marquée (obs. VII, XI, XIII), d'autres fois elle est discrète (obs. XV, XXI, XXII), parfois enfin elle est absente.

Quelles que soient ces modifications morphologiques, il est indéniable qu'il existe dans le kala-azar de l'adulte une atteinte importante de cet organe. On sait pertinemment que le foie est un réservoir de parasites. Nattan-Larrier a décrit les lésions anatomo-pathologiques du foie dans le kala-azar hindou. MM. d'Ælsnitz et Carcopino ont observé une hépatite leishmanienne ascitogène transitoire ayant cédé par un traitement stibié intensif (obs. XIX). Enfin, M. d'Ælsnitz a plusieurs fois insisté sur une série de *petits signes* traduisant l'existence constante d'insuffisance hépatique dans le kala-azar et notamment les modifications de l'apparence de l'abdomen chez ces malades.

L'abdomen du kala-azar.

L'augmentation constante de la rate, et possible du foie, explique pour une part l'accroissement de volume de l'abdomen mais, habituellement, celui-ci est plus gros que ne le justifie l'hypertrophie de son contenu ; de plus il a à la palpation une rénitence particulière analogue à celle qu'on observe à la période préascitique des cirrhoses. En outre, on constate parfois sous les téguments une légère accentuation des veines superficielles (obs. VII-IX). Toutes ces impressions concourent à faire supposer qu'il existe dans le foie un désordre anatomique gênant la circulation porte. Cette idée est corroborée par la régression assez rapide de ces diverses manifestations sous l'influence du traitement stibié.

En définitive, ces diverses constatations tendent à mon-

trer que si, cliniquement et morphologiquement, les variations de volume du foie paraissent moins importantes que celles de la rate, cet organe n'en est pas moins sérieusement lésé dans le kala-azar, et les lésions dont il est le siège influencent peut-être plus profondément qu'on ne le croit la symptomatologie de la maladie (troubles digestifs, asthénie, anémie et manifestations hémorragiques, etc.).

III. — ADÉNOPATHIES DU KALA-AZAR.

Au premier abord, c'est là un signe mineur de la maladie, c'est-à-dire que cette manifestation est assez discrète pour échapper souvent à l'exploration clinique. Cependant, bien des observateurs ont signalé l'existence habituelle d'une légère accentuation des ganglions dans tous les carrefours (obs. XI, XXII), mais il s'agit là d'une micropolyadénopathie qui se distingue difficilement de celle qu'on observe chez beaucoup de sujets amaigris. C'est pourquoi M. d'Élsnitz a recherché s'il n'existait pas des localisations ganglionnaires en quelque sorte électives de la leishmaniose et c'est ainsi, qu'il a pu plusieurs fois et notamment chez deux adultes observer des *adénites épitrochléennes*.

Dans l'un de ces cas (obs. XX) ces adénites, qu'aucune affection locale ne pouvait expliquer, atteignaient le volume d'une noisette à droite et d'une amande verte à gauche. D'ailleurs, leur nature parasitaire ne faisait aucun doute, puisque, absolument sans changement jusque-là, elles n'ont cédé progressivement et lentement qu'à l'application d'un traitement stibié et n'ont finalement disparu qu'avec la guérison de la maladie.

IV. — LA PALEUR ET LE « MASQUE » DU KALA-AZAR DE L'ADULTE.

Si l'on parcourt le livre de Brahmachari, on apprend par ses descriptions et par les figures en couleur qui illustrent cet ouvrage que le kala-azar hindou de l'adulte a comme manifestation clinique dominante, une pigmentation marquée de tout le corps qui donne d'ailleurs son nom à la maladie. En

opposition, le kala-azar méditerranéen de l'enfant est caractérisé par une manifestation presque inverse, puisque les téguments ont une pâleur plus marquée que ne le justifie l'anémie du sujet. Ce caractère ne tient pas à la localisation géographique puisque dans les contrées méditerranéennes certains adultes atteints de kala-azar présentent une pigmentation souvent très marquée.

La couleur observée peut varier dans une gamme assez importante, et, suivant les cas, on la décrit sous les appellations de teint terreux (obs. II, V), jaune sale (obs. VII, XVIII), chamois (obs. XII, XIV), brun clair ou jus de réglisse foncé. Cette possibilité n'est pas propre essentiellement à certaines contrées africaines (Maroc, Algérie, Tunisie), puisque M. d'Élsnitz a observé une pigmentation marquée (obs. IX, XIV), ou atténuée (obs. XXIII, XVIII). Il estime d'ailleurs que cette pigmental on est parfois si légère qu'il faut la chercher, l'observer au grand jour pour l'identifier. Ce revêtement pigmentaire recouvre un fond de pâleur plus ou moins important et c'est ainsi qu'on peut dire tout à la fois que *le sujet est pâle* et qu'*il est pigmenté*, d'autant plus, nous le verrons, que la pigmentation est fragmentaire. Enfin, chez certains sujets, comme chez l'enfant, la pâleur seule existe et ces cas d'adultes jeunes ou adolescents ne se distinguent pas quant à ce signe de la forme infantine (obs. XIII, XX). Peut-être est-ce parce que dans ces cas, l'évolution plus aiguë de la leishmaniose les rapproche de la forme infantile.

Il apparaît donc que, *sans être une manifestation constante, la pigmentation à de très variables degrés existe, dans le kala-azar autochtone* ; elle se présente avec des caractères bien particuliers et nous prendrons comme type de cette description celle que nous en a donnée M. d'Élsnitz dans l'observation jusqu'ici inédite (obs. XIV).

La pigmentation du kala-azar de l'adulte touche des *régions* qui lui sont *électives* : face, dos des mains et des avant-bras, face dorsale des pieds et des jambes, aréoles des seins, voisinage des organes génitaux. A la face elle est inégalement répartie avec accentuation aux zones sus et sous-orbitaires, racine du nez, pourtour de la bouche, aspect en « *papillon* » suivant la dénomination de M. d'Élsnitz.

Quand elle est légère, à peine apparente, elle donne au facies un aspect irrégulièrement sale qui n'est pas sans analogie avec le masque de la grossesse. Ces localisations pigmentaires paraissent tellement propres à la maladie qu'elles peuvent persister à l'état latent et alors, ainsi que l'a montré M. d'El snitz, réapparaître sous l'influence d'une insolation prolongée assez longtemps après la guérison (obs. VI). Ce fait pourrait être facilement recherché, si cela n'a pas encore été fait, par des applications de rayons ultra-violets quelques mois après la guérison.

LES TACHES BLANCHES DU KALA-AZAR DE L'ADULTE.

Il ne s'agit pas là d'une manifestation clinique fréquente, mais, quoiqu'elle n'ait été observée que rarement (obs. IX, XIV), on ne saurait la passer sous silence en raison de son analogie avec les observations hindoues de Brahmachari qui décrit ce signe comme assez constant dans ce pays. Très nettes dans l'observation XIV, ces taches blanches étaient caractérisées par de petites zones irrégulièrement dépigmentées, de quelques millimètres à un centimètre de diamètre, particulièrement localisées dans les zones électivement pigmentées (aéroles des seins, régions périgénitales), les deux colorations étant alors en contraste très marqué. Ces manifestations observées le plus souvent après traitement stibié et surtout en cas de stibio-résistance seraient, d'après Brahmachari, à ranger parmi les accidents cutanés tardifs du traitement stibié.

Pour ce qui concerne le kala-azar autochtone, nous ne pouvons encore entièrement partager cet avis puisque nous relevons une apparition tardive et une apparition précoce de cette manifestation. C'est donc à titre d'attente que nous la décrivons dans ce chapitre.

En définitive, il apparaît qu'à des degrés différents, il existe dans le kala-azar de l'adulte des *variations du métabolisme pigmentaire* plus ou moins importantes suivant les prédispositions cutanées individuelles. Il est possible, comme le pense M. d'El snitz, que la pâleur excessive existant dans la forme toujours aiguë du kala-azar infantile, pâleur plus

marquée que ne l'explique la déperdition globulaire, soit en rapport avec un trouble restrictif du métabolisme pigmentaire. Cette hypothèse permettrait d'expliquer qu'un même phénomène se présente sous une apparence positive ou négative suivant les tendances évolutives que l'âge imprime à la maladie. D'un point de vue plus général, on pourrait expliquer les dissemblances apparentes opposant la maladie hindoue à la maladie européenne et trouver dans des prédispositions de race l'explication de réactions tégumentaires provoquées par des germes parasitaires identiques.

V. — ANÉMIE ET MODIFICATIONS DE LA FORMULE SANGUINE.

L'anémie du kala-azar de l'adulte peut être aussi précoce que celle du kala-azar infantile, mais moins frappante et pouvant plus facilement passer inaperçue, parce que généralement plus discrète ; nous avons vu d'ailleurs que la pâleur du facies peut être partiellement modifiée dans certains cas pas le revêtement pigmentaire.

L'examen cytologique du sang montre que la *déperdition globulaire rouge* est habituellement *discrète* ; il est fréquent de voir le nombre des hématies osciller autour de 4.000.000 ; il est rare de les compter au-dessous de 3.000.000. D'ailleurs, on observe au cours des rémissions de la maladie, en dehors de tout traitement, des augmentations spontanées du chiffre des globules rouges. Ce caractère et cette tendance opposent le kala-azar de l'adulte à la forme infantile où l'on observe souvent des chiffres inférieurs à 2.000.000, chiffres qui, dans les cas non traités, descendent jusqu'au minimum compatible avec la vie.

L'hémoglobine diminue en général moins rapidement que le nombre des globules, en sorte que la valeur globulaire est rarement très diminuée.

Les *globules blancs* sont nettement diminués à la période d'état de la maladie et cette *leucopénie* plus ou moins accusée est l'un des traits hématologiques qui la caractérisent. Mais il semble, que chez l'adulte comme chez l'enfant, lorsque l'on peut saisir le début de la maladie, il puisse exister une *hyperleucocytose prémonitoire et temporaire* (obs. XIV). Ce

fait doit être connu pour l'interprétation de la formule à l'extrême début de la maladie. Mais, contrairement à ce qui s'observe chez l'enfant dans les cas non traités et en raison de l'allure plus lente et chronique de la maladie chez l'adulte, la restriction globulaire n'est jamais très accusée dans ce dernier cas.

La *formule leucocytaire* est toujours la même : *diminution des polynucléaires granuleux* pouvant atteindre le chiffre minimum, dans un cas que nous présentons, de 27 % ; nous n'avons pas enregistré de neutropénie aussi marquée que chez l'enfant où nous avons vu la diminution des polynucléaires atteindre 10 %. Les polynucléaires éosinophiles disparaissent assez précocement, mais leur absence n'est pas une règle absolue.

La diminution des polynucléaires se fait au profit des mononucléaires et parmi eux surtout des moyens et grands monos. Il nous a paru que l'augmentation presque élective des lymphocytes, qui s'observe chez l'enfant et peut parfois alors dépasser 90 %, n'existe pas chez l'adulte. Exceptionnellement, on peut noter l'apparition en nombre discret de quelques formes anormales, myélocytes ou cellules indifférenciées.

D'une façon générale, l'anémie globulaire, la leucopénie et la neutropénie évoluent avec un certain parallélisme, se modifiant suivant les phases d'accentuation ou de régression de la maladie.

Parmi les modifications sanguines, il faut encore noter la diminution des hématoblastes et les manifestations vasculo-sanguines de la série hémogéno-hémophylique, observées aux phases avancées de la maladie non traitée et qui représentent plutôt des complications qu'une manifestation clinique habituelle.

Complications.

Les complications du kala-azar s'observent à la période avancée de la maladie non traitée ; c'est dire que contrairement à ce qui se voyait autrefois, elles deviennent exceptionnelles. C'est surtout jadis qu'on avait l'occasion d'ob-

server des *hémorragies* diverses, des *œdèmes* importants. A-vrai dire, nous ne les voyons pour ainsi dire plus mentionnées depuis que tout kala-azar diagnostiqué est immédiatement un kala-azar traité.

Cependant, il faut encore mentionner dans ce chapitre la *susceptibilité* qu'ont ces malades vis-à-vis des *infections* intercurrentes, et particulièrement *respiratoires*. Si ceci s'observe plus rarement chez l'adulte que chez l'enfant, nous enregistrons cependant des complications mortelles sous l'influence d'une grippe respiratoire (obs. VIII) ou d'une infection dentaire (obs. XIII).

Certaines complications paraissent plus en rapport avec le traitement qu'avec la maladie (*accidents rhumatoïdes*, obs. IX). Nous en reporterons l'étude au chapitre de l'intolérance stibiée.

Signalons pour terminer, la possibilité de complications bucco-pharyngées (ulcérations gingivales, obs. XXI).

Enfin, on peut considérer comme une complication le développement d'une cirrhose hépatique comme dans l'observation de Benhamou, celui d'une hépatite ascitogène transitoire comme dans l'obs. XIX, toutes manifestations qui montrent l'importance de la localisation hépatique et qui ne sont que l'exagération des altérations latentes ou frustes relevées dans toutes les observations de kala-azar.

Evolution du kala-azar de l'adulte.

Une grande distinction apparaît d'emblée entre les caractères évolutifs du kala-azar de l'adulte et celui de l'enfant. Tandis que dans l'enfance la leishmaniose viscérale évolue toujours selon un type aigu ou subaigu s'aggravant progressivement et, en l'absence de traitement stibié, évoluant inéluctablement vers la mort, chez l'adulte, au contraire, la marche est plus lente, moins grave et l'on peut dire qu'il s'agit d'une évolution chronique entrecoupée de paroxysmes subaigus. Certaines observations (obs. IX, par exemple) qui s'étagent sur de nombreuses années, soulignent bien cette tendance de l'infection parasitaire.

Au cours de cette évolution, si l'on embrasse une durée

suffisante, on pouvait observer avant l'ère thérapeutique l'existence de rémissions partielles ou quelquefois complètes, de durée parfois prolongée, au cours desquelles la plupart des troubles s'atténuaient ou même disparaissaient temporairement. Depuis qu'un diagnostic précoce permet un traitement plus hâtif, il ne nous est plus donné d'observer pareille évolution qui peut encore exceptionnellement nous apparaître dans l'histoire rétrospective de certains cas longuement méconnus. Cette possibilité doit être retenue, car elle peut avoir une conséquence clinique importante. S'il est avéré qu'à certaines périodes, le kala-azar de l'adulte peut évoluer à bas bruit, c'est-à-dire *sans température*, avec une *anémie très discrète*, avec une stabilisation relative de la splénomégalie, il faut admettre qu'on peut rencontrer de véritables *formes latentes* caractérisées par la seule splénomégalie et qui ressortissent cependant de l'infection leishmanienne.

La conséquence pratique de ces notions, c'est qu'il faut accepter la possibilité d'une origine parasitaire et plus spécialement leishmanienne de certaines splénomégalies d'origine douteuse, même en l'absence de toute manifestation clinique habituelle de la maladie. Ceci justifie, au moins dans le kala-azar de l'adulte, l'utilité de rechercher toutes les réactions biologiques du kala-azar au cours des splénomégalies qui n'auront pas fait leur preuve.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU KALA-AZAR DE L'ADULTE

Les épreuves biologiques permettant de confirmer le diagnostic clinique du kala-azar sont nombreuses, mais de valeur très inégale ; les unes, épreuves de certitude, ont pour but de rechercher le parasite dans ses localisations viscérales, les autres, épreuves sérologiques, ne fournissent qu'une présomption plus ou moins grande, mais leur technique, généralement simple, doit inciter le médecin à les pratiquer systématiquement au cours des splénomégalies dont l'origine reste douteuse.

I. — RECHERCHE DES PARASITES DANS LEURS LOCALISATIONS ORGANIQUES.

Les leishmania se trouvent avec une grande prédominance dans certains organes où il est pratiquement plus ou moins aisé de les découvrir.

Leur recherche dans les ganglions n'a pas prévalu ; de même dans le foie par suite de l'inconstance de l'hépatomégalie et des risques d'hémorragie.

La ponction de la moelle osseuse au niveau du plateau tibial ou du manubrium sternal, petite intervention quelquefois utilisée chez l'enfant, n'est pas pratiquée chez l'adulte.

Ponction splénique.

La ponction splénique a joui et jouit encore auprès de beaucoup de médecins avertis d'une vogue incontestable.

Elle a rendu de grands services pour confirmer les premiers cas de kala-azar, surtout chez l'enfant.

Actuellement que la maladie est mieux connue cliniquement et qu'un complexe biologique quasi certain peut le plus souvent venir la confirmer ou l'infirmier, il paraît nécessaire de faire la révision critique de cette méthode et d'en préciser les indications exactes.

a) *Technique.* — Le sujet sera couché à demi dans le décubitus latéral gauche, et, pour accentuer encore le contact de la rate avec la paroi, un aide déprimera les parties inférieure et droite de l'abdomen.

On utilisera une aiguille d'assez gros calibre, bien acérée, stérilisée à sec ou bien séchée après ébullition, en sorte que l'eau résiduelle n'hémolyse pas le produit de ponction.

La manœuvre devra être rapide, pour diminuer les chances de déchirure de l'organe, et à cet effet, d'Elsnitz conseille d'exécuter, avec une aiguille non montée sur seringue, un mouvement de va-et-vient dans le tissu splénique en obturant le pavillon de l'aiguille avec la pulpe de l'index pendant le retrait.

Le contenu de l'aiguille est ensuite chassé au moyen d'une seringue soit sur lame, soit sur milieu de culture spécial, que nous étudierons plus loin.

b) Ainsi faite, la ponction splénique comporte cependant la *possibilité d'accidents* hémorragiques exceptionnels mais certains, qui en restreignent les indications. Elle est à écarter aux périodes avancées de la maladie et on ne doit jamais la pratiquer sans vérifications sanguines préalables (anémie globulaire, temps de saignement et de coagulation, signe du lacet, numération des plaquettes), et sans quelques précautions thérapeutiques (médication hémostatique préventive ou petite hétéro-transfusion sous-cutanée).

c) D'ailleurs, la ponction splénique *n'a pas une valeur diagnostique absolue*, puisque, à côté des cas nombreux que nous rapportons où elle a donné un résultat positif et par là une certitude, il existe des observations de kala-azar confirmées par splénectomie ou autopsie, où elle avait donné un résultat négatif.

d) *En conclusion*, elle ne se justifie pleinement que lorsqu'elle

est indispensable pour établir le diagnostic et appliquer le traitement. Dans les cas où elle sera pratiquée il ne faudra jamais oublier les précautions sus-énoncées.

Recherche des parasites dans le sang circulant.

a) *Recherche directe.* — Le petit nombre des leishmania dans le sang circulant rend cette recherche particulièrement laborieuse et le nombre des résultats concluants très peu élevé. Knowles et Gupta en traitant des étalements très épais par un mélange d'acides trichloracétique et tartrique ont pu plusieurs fois déceler le parasite ; de même, Daumas en utilisant l'eau acétique (obs. VIII). Brahmachari conseille l'injection préalable aux malades, de chlorhydrate d'adrénaline qui, par splénocontraction, augmenterait les parasites dans le sang circulant.

Malgré ces artifices de technique, cette recherche reste trop incertaine pour présenter quelque utilité pratique.

b) *Culture sur milieu N. N. N.* — Brahmachari conseille la culture du sang sur le milieu préconisé par Novy, Mac Neal et Nicolle dit milieu N. N. N. Cet ensemencement donne lieu au développement, habituellement au bout de trois à quatre jours, quelquefois plus précocément (2^e jour) ou plus tard (21 jours), aux formes flagellées du parasite. On peut observer dans l'eau de condensation des tubes de culture des éléments jeunes semblables au parasite trouvé dans les localisations viscérales de la maladie ; des éléments plus évolués, piriformes, avec ébauche de flagelle partie du centrosome ; enfin, des formes adultes où le parasite présente un corps allongé en fuseau de 2 μ de large sur 15 à 20 μ de long et un flagellum de même longueur implanté à la grosse extrémité. A ce niveau se trouve le centrosome ; du côté opposé le noyau.

Nattan Larrier et Grimard-Richard ont récemment conseillé d'ajouter à l'eau de condensation des tubes de milieu N. N. N., deux centimètres cubes d'eau physiologique à neuf pour mille. Les leishmania se développent sur milieu N. N. N. mouillé aussi vite, sinon plus, que sur milieu N. N. N. ordinaire, mais grâce à cette adjonction d'eau physiologique on

obtient des cultures plus abondantes et surtout plus faciles à renouveler.

Cette culture du sang sur milieu spécial a donné à Brahmachari et aux médecins hindous un pourcentage élevé de résultats positifs. En France, au contraire, elle ne semble avoir donné jusqu'ici que des résultats inconstants : tout récemment (obs. XXI), Lévy-Bruhl avait un résultat négatif par hémoculture, alors que la ponction splénique montrait des leishmania et que l'ensemencement de la pulpe splénique donnait lieu à une culture du parasite. On pourrait en induire que l'imprégnation parasitaire sanguine est beaucoup moins dense dans les cas autochtones ou européens que dans les cas hindous.

Le même aléa n'existe pas à notre avis, dans le diagnostic biologique du kala-azar par deux au moins des méthodes sérologiques que nous allons examiner.

II. — ÉPREUVES SÉROLOGIQUES OU DE PRÉSUMPTION.

Parmi les diverses réactions que nous allons décrire et grouper suivant leurs principes directeurs, il en est deux, qui par leur ancienneté, leurs résultats et les études répétées qui en ont été faites, se classent au premier plan pour le praticien. Ce sont la *Formol-leucogélification* et la *Réaction de Chopra*.

D'autres réactions biologiques, également intéressantes et peut-être destinées à s'imposer dans l'avenir, sont de date beaucoup plus récente ou n'ont donné lieu qu'à des vérifications beaucoup moins étendues et répétées.

En conséquence, tout en reconnaissant leur logique et leur intérêt, nous ne pouvons encore les mettre sur le même plan que les deux premières.

Ces diverses épreuves s'appuient les unes sur l'apparition, comme dans beaucoup de maladies infectieuses, d'anticorps dans le sang des sujets atteints de leishmaniose, les autres sur les modifications de l'état physico-chimique du sang fréquemment bouleversé dans le kala-azar, ainsi que nous le verrons plus loin.

La réaction de fixation du complément, étudiée pour la première fois dans la leishmaniose humaine par les médecins italiens di Cristinia et Caronia, dans la leishmaniose canine par Faure Brac, dans les Alpes-Maritimes, n'a donné que des résultats inconstants.

Récemment, l'étude de cette méthode diagnostique a été reprise par Nattan Larrier et Grimard-Richard sous l'appellation de *Réaction séro-sérique*. Ces auteurs remplacent l'antigène leishmanien par le sérum d'un lapin préparé par injections intra-veineuses successives du liquide de condensation des cultures de leishmania Donovanii.

Leurs vérifications sur le chien ont montré la grande sensibilité de la réaction séro-sérique. Chez l'homme, elle paraît être toujours négative en dehors du kala-azar ; à plusieurs reprises Ronchèse et Sarraillhé, dans leur laboratoire, l'ont trouvée positive chez des malades atteints de leishmaniose viscérale ; mais, alors que chez certains malades en cours de traitement stibié elle a persisté plus longtemps que les autres réactions sérologiques, inversement, nous avons observé des cas où elle était déjà négative quand les autres réactions étaient encore positives.

Une statistique beaucoup plus étendue, portant sur des sérums de malades atteints de kala-azar et sur des sérums normaux, paraît donc souhaitable pour apprécier la sensibilité et la spécificité de cette méthode par rapport à celles déjà nombreuses dont on dispose pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale.

Réaction Anaphylactique de di Cristina et Caronia. — Un mélange de sérum de kala-azar et d'une culture de leishmania injecté dans la veine d'un cobaye inoculé préalablement avec ces parasites, déclanche une crise anaphylactique mortelle, ce qui ne se produit pas avec un sérum de sujet normal.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle sur cette épreuve de diagnostic.

Nombreuses et variées sont les épreuves sérologiques dépendant des modifications de l'état physico-chimique des sérums leishmaniens.

Syndrome humoral.

Le syndrome humoral dans le kala-azar a été particulièrement étudié par Benhamou. L'hyperglobulinémie par augmentation de l'euglobuline, l'inversion du rapport sérine, globuline sont fréquemment observées ; mais, contrairement à ce que Benhamou et des médecins hindous (Lloyd et Paul) ont pu noter dans certaines de leurs observations locales (hypoprotidémie habituelle), dans le kala-azar autochtone français, l'hyperprotidémie (obs. V, XII, XVIII, XIX et XXI), comme l'a dit plusieurs fois M. d'Élsnitz, semble plus fréquente que la diminution des albumines totales.

Quoi qu'il en soit, ces modifications humorales assez inconstantes ne sont pas particulières au kala-azar ; on en connaît l'existence dans divers états pathologiques et surtout la néphrose lipéidique et les cirrhoses du foie. Elles ne peuvent donc avoir une bien grande valeur diagnostique. Elles n'ont pas également d'intérêt pronostic thérapeutique, ainsi que M. d'Élsnitz l'a montré (obs. XVIII en particulier).

Mais, avec la viscosité sanguine qui serait habituellement augmentée, avec la diminution fréquente de la tension superficielle (obs. V), elles peuvent, pour Brahmachari, expliquer certaines épreuves sérologiques dont nous allons maintenant parler.

Les globulin-tests de Brahmachari.

Les globulin-tests de Brahmachari ont été surtout étudiés en France lors du diagnostic des premiers cas de kala-azar infantile.

Un sérum leishmanien mis au contact de l'eau distillée se trouble instantanément. Si l'eau distillée est mise délicatement à la surface du sérum, il se forme un anneau opaque à la limite de séparation des deux liquides : c'est le *globulin ring test*. Si le sérum est additionné de deux à trois fois son volume d'eau distillée, le mélange prend rapidement un aspect nuageux : c'est le *globulin précipitation test*.

Ces réactions ont paru à d'Élsnitz d'une interprétation

assez délicate et, pour être positifs, ces tests doivent persister après dilution du sérum dans dix à vingt fois son volume de sérum physiologique.

La séro-floculation par le sulfarsénol.

La séro-floculation par le sulfarsénol peut être rapprochée des tests de Brahmachari.

Caminopétros a remarqué que si dans une quantité constante (2 centimètres cubes) d'une solution de sulfarsénol dans l'eau distillée au taux de 2 grammes p. cent, on ajoute progressivement goutte à goutte, un sérum humain ou animal, normal ou quelconque, mais non leishmanien, une floculation légère apparaît souvent, pour disparaître à partir de la troisième ou cinquième goutte ajoutée. Si le sérum utilisé est leishmanien, la floculation est beaucoup plus prononcée et persiste jusqu'à addition d'un nombre élevé de gouttes pour disparaître alors complètement.

Cette méthode de floculation est toujours apparue à Caminopétros d'une grande fidélité. Vu sa simplicité elle demanderait à être étudiée dans tous les cas de leishmaniose canine ou humaine.

Formol-leucogélification.

La Formol-leucogélification est l'une des meilleures épreuves sérologiques. Proposée en 1920, par Gaté et Papacostas pour le diagnostic de la syphilis, elle a été appliquée au kala-azar par Mackie et Napier en 1926. Pour le kala-azar autochtone, elle a été depuis de nombreuses années étudiée dans les Alpes-Maritimes par Rumpelmayer qui a eu le mérite d'en faire les premières recherches en France et d'en préciser avec Ronchèse la meilleure technique, puis par d'œlsnitz.

Technique de la réaction. — Si dans un tube à hémolyse contenant un centimètre cube de sérum d'un malade atteint de kala-azar, on ajoute deux gouttes de formol à 40 %, on observe *rapidement* une opacification laiteuse et une gélification massive du sérum sanguin. *Les deux modifications*

doivent s'associer et cela précocément ; la gélification presque instantanément (2 à 3 minutes pour Brahmachari), l'opacification dans un délai de 3 à 20 minutes. C'est la condition nécessaire et suffisante pour que la Formol-leucogélification conserve sa valeur dans le diagnostic du kala-azar (fig. 1).

Critique de la réaction. — Ainsi comprise, sa très grande fréquence dans la leishmaniose viscérale lui confère un intérêt de tout premier plan. Mais elle fait assez souvent défaut à l'extrême début de la maladie alors que la ponction de la rate peut déjà montrer la présence de leishmania en grand nombre sur les frottis.

En dehors du kala-azar, elle n'est qu'exceptionnellement positive dans les conditions sus-indiquées. Avec les sérums normaux, on n'observe généralement ni opacification ni gélification ; avec des sérums syphilitiques, Gaté et Papacostas ont quelquefois noté une gélification massive mais sans opacification ; avec des sérums non leishmaniens, J. Troisier et Bariéty, n'ont noté l'une de ces deux modifications que dans 2 % des cas ; encore n'étaient-ils dans les conditions de l'expérience puisqu'ils appréciaient les résultats dans les 24 heures. Dans le service du Dr d'Élsnitz et au laboratoire de MM. Ronchèse et Sarrailhé, nous avons pu en nous plaçant dans les mêmes conditions, constater que les réactions trompeuses étaient un peu plus fréquentes (7 %).

Ainsi, les causes d'erreurs paraissent très faibles si l'on a soin d'exiger la réaction complète, gélification et opacification, dans les délais très courts indiqués.

Formol-stibosane-réaction.

Proposée récemment par Nattan Larrier et Grimard-Richard, la Formol-stibosane-réaction est à rapprocher de la Formol-leucogélification.

Technique de la réaction. — Dans 0 cc. 5 du sérum suspect on laisse tomber quatre gouttes d'une solution à 10 % de Néostibosane dans l'eau distillée et l'on ajoute immédiatement 0 cc. 5 de formol du commerce. Lorsque la réaction est positive, on observe la formation de gros flocons blanc grisâtre qui se rassemblent pour constituer un volumineux pré-

cipité cailleboté occupant presque toute la hauteur du liquide contenu dans le tube à hémolyse.

Critique de la réaction. — De l'ensemble des vérifications de la valeur de cette méthode, il semble résulter qu'elle est plus



Fig. 1. — Réaction au Formol.

1. Lencogélification (Réaction positive).
2. Gélification simple (Réaction négative).
3. Aucune modification (Réaction négative).



In d'Elsnitz

Coll. Méd. et Chir., pratiques, Masson, éditeurs

Fig. 2. — Réaction de Chopra.

En bas : les sérums sanguins soumis à la réaction. En haut : la solution d'Uréa-stibamine qui a été ajoutée avec précaution. — Dans le sérum d'un sujet atteint de Kala-Azar (tube de gauche), on note, au niveau de la surface de contact des deux liquides, la formation d'un précipité caséeux. — Dans le sérum d'un sujet non atteint de leishmaniose (tube de droite), il ne se forme aucun précipité.

sensible que la Formol-leucogélification, apparaissant plus rapidement au début de la maladie et disparaissant plus tardivement chez les malades traités.

Cependant, nous avons connaissance d'un cas où la réac-

tion pratiquée avec une solution de formol était négative et où, avec une solution de formol également du Codex et prise dans le commerce, elle était positive. Cette discordance s'est maintenue en changeant en plus ou en moins les proportions des réactifs pour parer à une variation en aldéhyde formique des deux solutions. La Formol-leucogélification pratiquée avec les deux échantillons de formol sur le même sérum était négative.

Il semble donc que certaines solutions de formol puissent, par modifications intimes (polymérisation peut-être) conduire à des résultats erronés après addition de Néostibosane au formol. Comme rien ne permet de savoir, si une solution de formol est ou non altérée à cet égard, cela est de nature à engager le sérologiste à ne pas se baser uniquement sur cette réaction.

Réaction de Chopra.

De toutes les épreuves que nous venons d'étudier, la réaction de Chopra est celle qui nous paraît jusqu'ici la plus fidèle pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale.

Technique et apparence de la réaction. — Chopra et Gupta ont montré qu'en versant avec précaution à la surface d'un sérum leishmanien quelques gouttes d'une solution à 4 % d'Urée Stibamine, il se forme presque instantanément à la limite des deux liquides un large disque d'aspect caséux (fig. 2) ; si le tube utilisé est étroit cette masse adhère aux parois permettant de renverser le tube sans que le liquide s'écoule ; s'il est plus large, elle ne tarde pas à tomber au fond sous forme d'un volumineux grumeau que l'agitation dissocie difficilement. Même si le sérum est dilué au cinquième ou au dixième, la réaction reste nette.

Lorsque, en cas d'hydrémie, la densité du sérum suspect examiné est très diminuée, ainsi que nous l'avons constaté dans la leishmaniose canine, il conviendra, pour éviter la précipitation immédiate au fond du tube du disque albumineux, d'inverser l'ordre d'introduction des liquides en versant en premier lieu l'Urée Stibamine plus dense alors que le sérum.

Brahmachari a recommandé, comme donnant les résultats les plus apparents, l'emploi d'une solution d'Urée Stibamine à 4 o_o . D'Ëlsnitz, en pratiquant cette épreuve comparativement avec une solution de Néostibosane, a enregistré des résultats semblables, mais beaucoup moins nets.

Critique de la réaction. — Avec les caractères précis que nous venons d'indiquer, la réaction de Chopra a une valeur diagnostique incontestable : D'Ëlsnitz, depuis qu'il l'applique à tous les sérums de kala-azar infantile ou adulte, ne l'a jusqu'ici jamais trouvée en défaut.

Elle a en outre le grand avantage d'apparaître à l'extrême début de la maladie, alors que les autres réactions sérologiques, et notamment la Formol-leucogélification, même les modifications de la cytologie sanguine, peuvent encore être absentes.

Néanmoins, ainsi que nous l'avons maintes fois constaté avec M. d'Ëlsnitz, il faut connaître la possibilité de *fausses réactions* avec les sérums les plus divers. Il suffit d'être averti, pour savoir les distinguer de la véritable réaction de Chopra.

Aux contact des deux liquides, au lieu du disque dense et caséeux, d'apparition rapide, il peut se produire un trouble plus tardif, bien moins dense, plutôt nuageux, se dissociant spontanément pour tomber en pluie au fond du tube et y former un dépôt pulvérulent ; c'est la *fausse réaction marquée*.

Dans un degré moindre, on observe un louche passager disparaissant rapidement sans laisser de trace autre qu'une très légère opacité du sérum ; c'est la *fausse réaction ébauchée*.

En examinant systématiquement les sérums les plus divers, d'Ëlsnitz et Ronchèse ont trouvé 12,5 $\%$ de fausses réactions marquées, 30 $\%$ de fausses réactions ébauchées. C'est donc là une cause d'erreur assez fréquente dont il faut être averti.

Moyen simple de reproduire l'aspect de la réaction de Chopra, et des fausses réactions. — D'Ëlsnitz et Ronchèse conseillent pour avoir une idée du précipité de la réaction vraie, de mettre dans un tube à hémolyse une solution d'acide nitrique au quart, puis de verser doucement à la surface un sérum quelconque. Le précipité qui se forme est comparable à celui

de la réaction de Chopra ; il est comme lui compact et très difficilement dissociable avec, toutefois, une épaisseur à peu près double.

Si, à la place d'acide nitrique, on utilise une solution saturée d'acide citrique, il se forme après quelques instants un anneau nuageux et facilement dissociable, semblable à la fausse réaction.

Conservation du réactif. — Ainsi prévenu de la possibilité et de l'aspect de réactions erronées avec des sérums non leishmaniens, il nous paraît encore utile d'insister sur l'inconvénient que peut à cet égard présenter l'emploi de solutions d'Urée Stibamine conservées pendant longtemps dans un tube bouché, mais sans précautions d'aseptie. Dans un délai variable de deux à quelques semaines, la solution s'altère et est alors capable de provoquer avec un sérum quelconque l'apparence de la réaction de Chopra.

Pour éviter cet inconvénient, d'Ælsnitz et Ronchèse conservent l'Urée Stibamine, produit coûteux, soit en solution et en petites ampoules stériles, soit, mieux encore, en doses fractionnées de poudre permettant la préparation extemporanée de la solution à 4 %.

La réaction de Chopra, pratiquée avec ces précautions, présente l'avantage d'une technique et d'une interprétation des plus simples. Par la netteté de sa réponse presque immédiate, par sa précocité dans l'évolution de la leishmaniose viscérale, par sa valeur diagnostique, elle est au tout premier plan des épreuves sérologiques que nous avons étudiées. On lui associe presque systématiquement la Formol-leucogélification, et la *concordance de ces deux réactions* représente un test de quasi certitude ayant une valeur comparable à celle de la réaction de Wassermann dans la Syphilis. Avec d'Ælsnitz et Ronchèse, nous insistons sur l'utilité qu'il y a de jumeler ces deux réactions. Elles ont chacune leurs défauts et leur faiblesse, mais, *dans la pratique, il apparaît que leur concordance équivaut à une réaction de certitude*. Dans ces conditions, il est rarement indispensable de recourir à la ponction splénique, et à moindres risques dans les cas douteux, on sera autorisé à tenter un *traitement d'épreuve*.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

L'ère thérapeutique du kala-azar n'a réellement commencé qu'avec l'emploi des sels d'antimoine. Utilisés dès 1906 par Nicolle pour le traitement des trypanosomiasés, puis, en 1913, par Vianna et Machado pour les formes cutanées américaines de la Leishmaniose, ils ont été appliqués pour la première fois aux formes viscérales par les médecins italiens di Cristina et Caronia.

Peu après, aux Indes, Rogers, Mackie, Brahmachari essaient avec succès ce nouveau traitement dans les formes infantile et adulte du kala-azar.

Les produits stibiés alors utilisés, sont des sels minéraux de l'antimoine trivalent : le tartrate double d'antimoine et de potassium ou tartre stibié, bientôt remplacé avantageusement par le tartrate double d'antimoine et de sodium ou émétique de soude.

Depuis quelques années on leur préfère des composés organiques de l'antimoine pentavalent, tels : l'acétyl-*p*-amino-phényl stibinate de sodium (Stibényl) ; le *p*-amino-phényl stibinate de diéthylamine (Néostibosane), renfermant tous deux 33,3 % d'antimoine ; le Stibional, produit spécialisé italien, et, depuis quelques années, une combinaison de l'acide *p*-amino-phényl stibinique avec l'urée, ou Uréa Stibamine. Découvert par Brahmachari et utilisé couramment aux Indes, ce produit a été ces dernières années régulièrement appliqué par M. d'Elsnitz et ses collaborateurs avec d'excellents résultats. A l'Hôpital Lenval de Nice, Rumpel-mayer avec son collaborateur Guiberteau, l'ont également

appliqué des premiers avec d'excellents résultats. Tout récemment, MM. René Bénard, Poumailloux et Brincourt et Jacques Decourt et Ariès l'ont utilisé dans des cas de kala-azar observés à Paris.

Enfin, le dernier-né des produits stibiés, Antimoniothiomalate de lithium spécialisé sous le nom d'Anthiomaline, n'a pas encore pu faire suffisamment ses preuves dans le traitement de la leishmaniose viscérale.

Le *rythme d'élimination* des sels d'antimoine, étudié par J. Renault, Terrial et Bournigault, est assez rapide, 24 à 36 heures pour la majeure partie du produit injecté, plus lent chez les malades dont l'état viscéral est compromis, indiquant alors une surveillance toute spéciale du traitement.

La *toxicité* des sels stibiés a été expérimentalement étudiée et à cet égard, il apparaît que les sels aromatiques, et tout particulièrement l'Urée Stibamine, sont d'une toxicité bien inférieure à celle des sels minéraux.

La *tolérance* ne peut être établie avec des limites trop étroites : MM. d'Élsnitz et Carcopino ont montré qu'en cas de stibio résistance, il était possible de renforcer la fréquence et les doses des injections. De même, M. René Bénard et ses collaborateurs ont pu amener un malade à complète guérison par des injections de fortes doses répétées *quotidiennement*. Si cette pratique ne peut être recommandée dans tous les cas, il est important de constater que, dans des cas exceptionnels, elle peut être tolérée par le malade sans accidents graves.

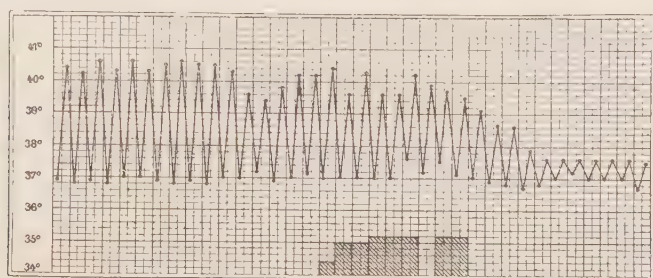
En définitive, il faut, dans chaque cas, chercher tout à la fois la formule d'application nécessaire et suffisante pour guérir le malade, la tolérance individuelle étant des plus variables.

Technique et posologie du traitement stibié.

I. — Pour atteindre et détruire les leishmania, les sels d'antimoine doivent être introduits dans l'organisme à un état de haute concentration. La *voie intra-veineuse*, en réalisant la plus grande activité avec la meilleure tolérance, apparaît donc la méthode de choix.

Lorsqu'elle n'est pas possible, et cela est rare chez l'adulte, on pourra lui substituer la voie *intra-musculaire*. Présentant avec les sels minéraux, beaucoup moins avec le Stibényl, le gros inconvénient d'être douloureuse et de donner quelquefois lieu à des abcès, elle est heureusement très bien supportée avec les combinaisons organiques de l'antimoine. Cependant, avec M. d'Élsnitz, nous insistons sur ce fait qu'il faut toujours donner la préférence, quand cela est possible, à la voie *intra-veineuse*.

II. — La *posologie* des sels d'antimoine a été tout spécialement étudiée sur le littoral méditerranéen français, elle



In d'Élsnitz
Coll. Méd. et Chir. pratiques, Masson, éditeurs

Fig. 3. — Action du traitement stibié sur la température (Néostibosane).

dépend de la toxicité respective des différents produits utilisés mais aussi beaucoup de la tolérance individuelle, essentiellement variable à leur égard.

L'émétique de soude ou Stibyal est employé en solutions à 2 % dans du sérum physiologique, par voie *intra-veineuse*. Sa tolérance est très variable (obs. I) de 0,10 à 0,50 par injection, tous les deux jours, en commençant par des doses plus faibles et en augmentant progressivement. La dose globale peut elle-même varier dans de grandes proportions (1 gr. 64 dans l'obs. IV).

Le Stibényl, déjà mieux supporté que le précédent par voie *intra-musculaire*, est utilisé en solution à 2 ou 3 %. Sa tolérance est variable, de 0,05 à 0,30 par injection, tous

les deux jours, avec une dose totale de l'ordre de 3 grammes et plus (obs. II, III, IV).

Le Néostibosane est employé en solution à 10 ou 20 %, à la dose de 0,30, après une courte progression, par voie intra-veineuse ou intra-musculaire. Les injections sont quotidiennes et continuées jusqu'à la cédation de la température ; leur nombre varie notablement selon les susceptibilités individuelles. Une fièvre à grandes oscillations et durant depuis des mois a pu céder sans retour, après huit injections intra-veineuses seulement (fig. 3).

L'Urée Stibamine, utilisé en solution à 5 ou 10 %, par voie intra-veineuse ou intra-musculaire, se fait d'après Brahmachari, à la dose de 0,05 à 0,20, à raison de trois injections par semaine et en atteignant au moins le total de 1 gr. 60.

D'Ælsnitz a pu obtenir la guérison par la dose totale de 1 gr. 71 en 38 jours et douze injections.

Mais, si c'est là la posologie des cas moyens, elle doit être augmentée dans les cas graves ou résistants.

Pour ce qui concerne la dose totale, il paraît actuellement utile, pour guérir le malade en une seule série, d'atteindre et même de dépasser le chiffre de 2 grammes (obs. XX, (en application tous les deux ou trois jours), et, s'il s'agit d'un cas stibio-résistant, de renouveler une seconde série de l'ordre de 1 gramme (obs. XXIII).

Quant à la dose utile et nécessaire pour chaque injection, d'Ælsnitz et Carcopino ont montré que si elle pouvait atteindre au maximum chez l'enfant un centigramme par kilogramme corporel, chez l'adulte il était exceptionnellement nécessaire de dépasser un tiers de centigramme par kilogramme corporel.

Cependant, René Bénard, Poumailloux et Brincourt ont pu atteindre la dose limite de *un centigramme* par kilogramme corporel, répétée *tous les jours* chez un adulte ; par cette pratique, ils ont obtenu une guérison rapide, mais ont observé des accidents d'intolérance assez importants. Il faut néanmoins en tirer cette impression que dans des cas exceptionnels on est autorisé à augmenter sous surveillance les doses d'Urée Stibamine.

En conclusion, avec M. d'Ælsnitz, nous proposons d'élever

la dose limite, en cas de nécessité, jusqu'à un demi-centigramme par kilogramme corporel, les injections étant répétées tous les deux ou trois jours.

Ainsi que nous l'avons vu, la posologie des sels d'antimoine varie dans des limites étendues. Il est néanmoins possible d'exprimer quelques règles générales :

— Le traitement sera plus énergique dans les cas récents que dans les cas anciens où l'atteinte des différents viscères peu ralentir le rythme d'élimination et favoriser l'intolérance.

— Pour un même degré de la maladie et un même produit thérapeutique, on constate souvent d'importantes différences de sensibilité individuelle.

Et, en conclusion, comme nous l'avons déjà écrit avec M. d'Ælsnitz, « il apparaît de plus en plus nettement que le meilleur mode de traitement stibié du kala-azar est l'emploi à doses suffisamment fortes, répétées et prolongées, d'un sel organique d'antimoine tout à la fois très actif et peu toxique. Jusqu'ici, l'Urée Stibamine de Brahmachari paraît réunir ces conditions et fournir assez fidèlement les résultats thérapeutiques recherchés. » Sa provenance lointaine rendant parfois son obtention difficile, il faut espérer que dans un prochain avenir, il sera possible de se procurer des produits analogues de provenance française.

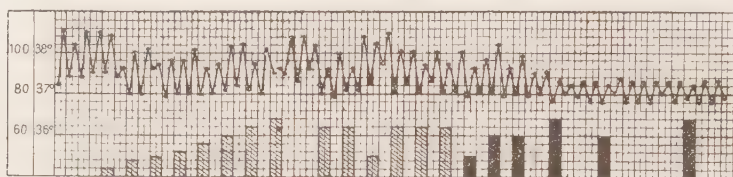
Les effets thérapeutiques et les résultats du traitement stibié.

Les résultats thérapeutiques des sels d'antimoine sont habituellement d'une netteté remarquable ; mais leur action bienfaisante, qui a complètement transformé le pronostic du kala-azar, ne se fait pas sentir parallèlement et aussi vite sur les différents éléments du syndrome clinique. Par suite de la possibilité de longues rémissions dans l'évolution de cette maladie chez l'adulte, il faut bien connaître les effets des sels stibiés pour en juger les résultats.

I. — *L'action sur la fièvre* est des premières notée. Avec l'émétique de soude, la chute thermique était le plus souvent assez lente à s'affirmer. Avec les composés aromatiques, l'effet

est habituellement plus rapide : quelques jours à peine avec le Néostibosane (fig. 3) ; beaucoup moins encore avec l'Urée Stibamine.

Brahmachari a en effet observé avec ce produit que la fièvre cédait fréquemment dès les trois premières injections. D'Elsnitz a également souvent enregistré une baisse précoce de la température : à la quatrième injection (fig. 4), obs. IX) ou, un peu plus tard à la sixième injection (fig. 5, obs. XXIII).



In d'Elsnitz
Coll. Méd. et Chir. pratiques, Masson, éditeurs

Fig. 4. — Résistance au traitement par l'émétique de soude. Guérison par les injections intra-veineuses d'Urea-Stibamine. Action sur la température.

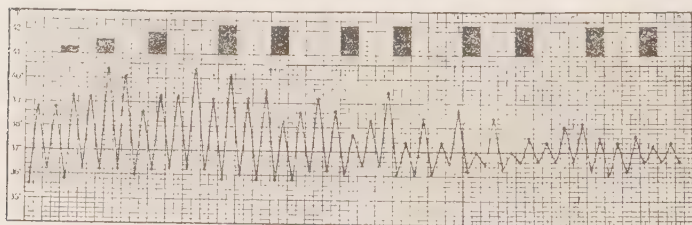


Fig. 5. — Action globale sur la courbe fébrile et action immédiate hypothermisante du traitement stibié (Urée-Stibamine).

Dès ce moment les transpirations abondantes qui incommodaient jusque-là le malade, surtout la nuit, s'atténuent.

Mais, avant cet effet de réduction fébrile, et surtout avec les sels minéraux, les injections peuvent quelquefois être suivies d'une réaction hyperthermique vespérale avec violent frisson et sueurs profuses, que M. d'Elsnitz a décrite sous le nom de « réactivation thermique » du traitement stibié (fig. 6, obs. XXIII, et fig. 7). Tout récemment, dans leurs ob-

servations (obs. XXII) J. Decourt et Ariès enregistraient le même fait.

Presque à l'inverse de ces constatations, et en dehors de l'action globale du traitement stibié sur la courbe fébrile, on observe quelquefois une *action hypothermisante*, immédiatement après l'injection d'antimoine, effet qui restreint ou supprime

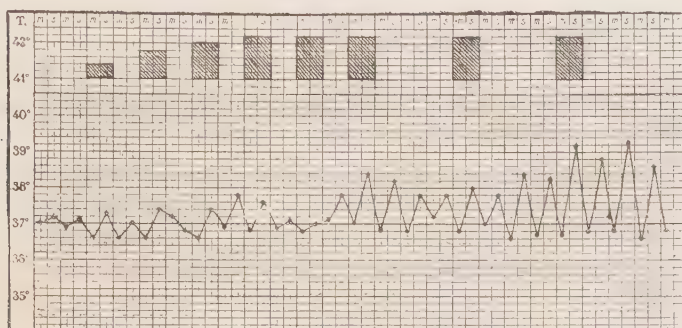
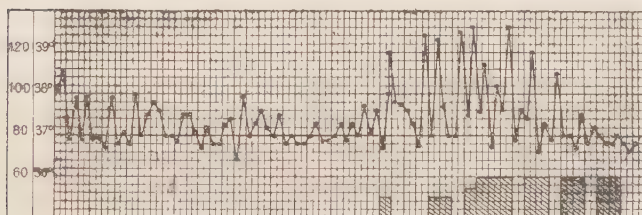


Fig. 6. — Réactivation thermique provoquée par le traitement stibié (Néostibosane).



In d'Elsnitz
Coll. Méd. et Chir. pratiques, Masson, éditeurs

Fig. 7. — Réactivations thermiques provoquées par le début du traitement stibié (Néostibosane).

ce jour le paroxysme vespéral. Cet effet peut s'observer avec les sels minéraux (fig. 4, obs. IX) ; il est encore plus net avec l'Urée Stibamine dans l'obs. XXIII (fig. 5) où la courbe prend momentanément sous cette action l'allure d'une fièvre intermittente. Ce fait est également noté dans l'observation XXI.

S'il peut être considéré quelquefois comme un indice favo-

rable de l'action du traitement, on n'en peut pas toujours tirer cette indication, puisqu'il n'exclut pas forcément la possibilité d'une stibio-résistance (fig. 4, obs. IX).

II. — *L'action sur l'état général* est, elle aussi, assez rapide. L'appétit réapparaît, le poids augmente, les urines deviennent plus abondantes. Le faciès lui-même se modifie : le regard devient plus vif, la pâleur s'atténue ou la pigmentation s'efface peu à peu.

III. — Cette apparence contemporaine d'un début d'amélioration ne va pourtant pas de pair avec la *réparation de la formule sanguine*. La régénération des globules rouges, quoique plus rapide que chez l'enfant, probablement du fait de la gravité habituellement moindre de l'anémie, ne se fait malgré tout qu'assez lentement.

Parallèlement la leucopénie diminue et fait place à une leucocytose sensiblement normale.

Plus tardif encore à s'amender est l'équilibre leucocytaire et, dans certaines de nos observations, on peut encore noter six mois après la guérison un chiffre de polynucléaires inférieur à 60 %.

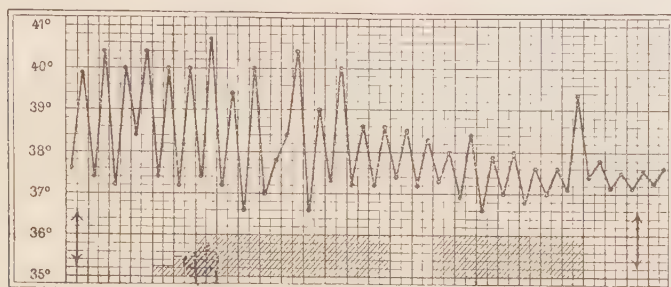
IV. — *La régression de la splénohépatomégalie* s'ébauche d'autant plus vite que le traitement a été plus précoce au cours de l'évolution de la leishmaniose viscérale. Dans l'observation XVIII, après cinq mois d'évolution, la splénomégalie a rapidement diminué sous l'influence du traitement stibié (fig. 8, obs. XVIII).

Le plus souvent cette régression est beaucoup plus lente et la persistance de la splénohépatomégalie n'est pas une indication absolue de continuer le traitement quand les autres éléments cliniques se modifient progressivement dans le sens de l'amélioration.

V. — *Les réactions humorales* sont lentes à disparaître. Dans certaines de nos observations, on note la persistance de la Formol-leucogélification et de la réaction de Chopra longtemps après la guérison clinique (six mois dans l'obs. XVIII et XIX). Decourt (obs. XXII) n'enregistre leur négativation

que plus de sept mois après la fin d'un traitement, qui par ailleurs s'était montré tout à fait efficace.

Par contre, Bénard dans un cas traité très intensément (obs. XXI) voit la réaction de Chopra se négativer cinquante



In d'El'snitz

Coll. Méd. et Chir. pratiques, Masson, éditeurs

Fig. 8. — Régression de la splénomégalie et de la fièvre sous l'influence d'injections intra-veineuses de Néostibosane.

jours à peine après les premières injections d'Urée Stibamine alors que la Formol-leucogélification persistait encore.

Dans l'ensemble, pourtant, il est apparu à M. d'El'snitz que cette réaction était plus sensible à l'effet du traitement que celle de Chopra.

Quant au retour à la normale du rapport sérine-globuline et du taux des albumines totales, il se fait lui aussi avec beau-

coup de lenteur (six mois dans l'obs. XVIII, neuf mois dans l'obs. XX).

Quoi qu'il en soit d'ailleurs « on ne saurait pour M. d'Ælsnitz, chercher un test de guérison dans la disparition des désordres humoraux, plus particulièrement de l'inversion du rapport sérine-globuline ou des réactions qui les caractérisent, Formol-leucogélification et réaction de Chopra. Cette négativation des tests biologiques ne se fait que lentement, mais spontanément après la guérison clinique et hématologique, et l'on risquerait souvent de prolonger un traitement dont l'application excessive n'est pas sans inconvénients. »

Les critères de guérison.

Les critères de guérison doivent plutôt être recherchés par l'observation de la tendance évolutive lentement régressive des différents facteurs cliniques :

— le maintien de la température à des chiffres normaux lors de vérifications répétées plusieurs fois dans les 24 heures ;

— l'amélioration de l'état général ;

— la diminution progressive de la splénomégalie et de l'hépatomégalie ;

— l'amélioration de la formule sanguine et l'augmentation des polynucléaires, la réapparition des éosinophiles ;

— et, plus accessoirement, l'atténuation des réactions biologiques.

Seule donc, la constatation d'une tendance régulière et ininterrompue vers l'état normal, permet d'affirmer la guérison.

Résultats du traitement stibié.

L'activité croissante des sels stibiés utilisés, leur toxicité moindre s'est traduite par des résultats de plus en plus satisfaisants. A cet égard, la préparation des composés organiques apparaît décisive.

Aux Indes anglaises, Napier appliquant les composés aromatiques précocement, serait arrivé à réduire à 2 % une mortalité, qui dans les cas non traités atteignait 95 %.

Les premières statistiques méditerranéennes concernant

l'enfant ont été moins brillantes, parce qu'il s'agissait de cas tardivement traités. Pour ce qui concerne l'adulte, l'évolution plus lente et plus bénigne de la maladie a permis de guérir des cas tardivement traités (obs. II, IX, par exemple). Si l'on se borne à ne considérer que les cas autochtones, les résultats peuvent se résumer ainsi :

Sur 13 cas, 11 guérisons, 1 décès par hémorragie à la suite d'une splénectomie et avant tout essai thérapeutique (obs. XI), 1 décès par grippe et broncho-pneumonie après début de traitement (obs. XIII).

En définitive, il apparaît, surtout à la lumière des dernières observations publiées, que le kala-azar autochtone de l'adulte traité énergiquement et sans interruption par des sels actifs, peut-être amené à guérison, régulièrement et dans un délai assez court. Il semble donc, qu'à l'heure actuelle, en observant les règles thérapeutiques que nous avons précédemment formulées, la guérison soit l'évolution habituelle du kala-azar autochtone reconnu et traité.

Incidents, accidents, et contre-indications du traitement stibié.

L'organisme peut ne pas toujours réagir favorablement à l'introduction des sels d'antimoine. Dans certains cas ils sont mal supportés ; dans d'autres, quoique tolérés, ils n'ont pas d'action efficace contre la leishmaniose.

L'intolérance stibiée est très rare d'une manière absolue ; généralement, elle n'apparaît qu'après l'application de hautes doses ; quelquefois elle se manifeste au début du traitement.

Dans l'ensemble les sels minéraux, sont beaucoup moins bien tolérés que les sels organiques.

Exceptionnellement, le tableau de la *crise nitritoïde* peut s'observer de suite après l'injection : « Dix minutes après l'injection, le malade accuse un malaise général extrêmement intense avec sensation de chaleur interne, généralisée à tout le corps. Les téguments deviennent écarlates, la respiration rapide, la tension artérielle de 10-6, où elle était auparavant, est tombée à 7-4 ; le pouls est filant et incomptable. » (obs. XXI) ; mais le malade avait reçu alors 0.gr. 60 d'Urée

Stibamine, soit un centigramme par kilogramme corporel, soit le double de la dose qu'avec M. d'Ælsnitz nous considérons comme limite.

Habituellement, l'intolérance peut se manifester :

a) de suite après l'injection, sous forme de :

— *toux quinteuse* avec ou sans *suffocation*, quelquefois même *crise subite de dyspnée intense* (obs. I),

— *nausées* ou *vomissements* (obs. IX),

— *élévation thermique* avec frisson intense ;

b) d'une façon plus persistante, sous forme d' :

— *anorexie* avec goût métallique — *diarrhée* quelquefois dysentérioriforme,

— *douleurs ostéo-articulaires*, et surtout *manifestations rhumatoïdes*, qui ont paru nettement causées par l'excès du traitement stibié dans l'obs. IX, troubles que nous retrouvons dans l'obs. XXII et que nous ne considérons pas, contrairement à l'opinion de M. J. Decourt, comme une complication du kala-azar, mais plutôt comme une manifestation d'intolérance stibiée,

— *urticaire* ou *éruption pemphigoïde plantaire* (obs. IX et XXII),

— *douleurs lombaires* avec *oligurie*,

— *augmentation momentanée de volume du foie et de la rate*, avec *douleurs locales* (obs. XIX) ;

c) Enfin, il apparaît à Brahmachari et à Giraud que le traitement stibié prédispose aux complications pulmonaires.

La possibilité de ces différents troubles ne peut entrer en balance avec les avantages énormes de la médication stibiée. Ces accidents d'intolérance sont rares ou bénins lorsqu'on emploie les composés aromatiques et surtout l'Urée Stibamine et le Néostibosane, aux doses et dans les conditions que nous avons indiquées.

La résistance au traitement stibié

Caractérisée par l'absence complète ou partielle des effets thérapeutiques sur lesquels nous avons insisté, la résistance au traitement stibié peut apparaître d'emblée ; le plus souvent elle est le fait de traitement trop peu actifs.

A cet égard, elle était favorisée par l'emploi des sels minéraux, Stibyal (obs. IX, fig. 4) ; actuellement, elle s'observe surtout lorsque le traitement est mal conduit, doses insuffisantes trop grand espacement des injections, mais avant tout interruptions en cours de traitement ; ainsi que nous y avons insisté avec M. d'Elsnitz dans l'observation XXIII ; ce fait est capital.

Contre-indications du traitement stibié

Plus ou moins importantes, elles résident dans l'intolérance complète ou partielle et aussi dans l'apparition de manifestations hémorragiques, d'œdème, de purpura, symptômes qui ne s'observent généralement qu'aux stades avancés de la leishmaniose infantile non traitée, mais qui, chez l'adulte, ne se rencontrent pour ainsi dire pas, d'une part, parce que l'évolution en est plus lente et plus bénigne, d'autre part parce que déjà mieux connue elle est plus précocement traitée.

Traitements adjuvants

Comme compléments du traitement stibié, insistons sur l'hépatothérapie systématique, les petites transfusions dans les cas d'anémie avancée ou de tendance aux hémorragies, précaution toujours utile avant une ponction splénique, la vaccinothérapie préventive des complications infectieuses et surtout respiratoires. L'abcès de fixation, qui a pu être recommandé dans les formes graves de la leishmaniose infantile, paraît superflu dans l'évolution du kala-azar de l'adulte.

La *splénectomie* ne peut avoir qu'une seule indication, exceptionnelle du reste, la stibio-résistance d'emblée.

D'ailleurs, d'une façon générale, le traitement stibié a, dans le kala-azar, une action si hautement spécifique qu'il suffit à lui seul pour assurer une guérison totale. C'est dire que les traitements adjuvants n'auront que rarement l'occasion d'intervenir.

Principes généraux pour la conduite du traitement stibié

Les éléments de ce chapitre ont été donnés au cours de ce travail de façon parcellaire et dissociée. Pourtant, nous voulons, en terminant, en donner un aperçu synthétique rapide d'où découleront quelques principes thérapeutiques ayant à notre avis une réelle importance pour le praticien. Les effets thérapeutiques varient :

— *avec la période de la maladie*, le kala-azar obéissant d'autant plus vite au traitement qu'il est plus récent ;

— *avec la nature des produits stibiés utilisés* et à cet égard les sels aromatiques sont beaucoup plus actifs ;

— *avec la voie d'introduction* — la voie intra-veineuse étant de beaucoup la plus efficace ;

— *avec l'intensité du traitement*, prolongé suffisamment pour stériliser l'organisme en une seule série et autant que possible sans aucune interruption.

— On doit user de prudence dans les cas évoluant depuis longtemps, mais intensifier le traitement en cas de stibio-résistance.

En définitive, il apparaît que pour la leishmaniose et son traitement stibié, comme pour d'autres infections comportant un traitement spécifique, il importe, pour obtenir des guérisons rapides et définitives, de faire une thérapeutique aussi intense, prolongée et ininterrompue que le permet la tolérance des organismes traités, les tendances inverses donnant lieu à des guérisons incomplètes et diminuant l'effet ultérieur du traitement spécifique.

CONCLUSIONS

I. — Le kala-azar de l'adulte, répandu électivement dans l'Hindoustan, est beaucoup plus rare dans le bassin méditerranéen où, en revanche, s'est acclimatée la leishmaniose viscérale infantile.

Les premiers cas adultes observés en France étaient *importés* de diverses régions méditerranéennes : les observations réellement *autochtones* sont relativement récentes.

Très rares au début, elles semblent devenir plus fréquentes et se rencontrer actuellement en des lieux plus variés du territoire. Cependant, où que soient observés les sujets atteints, il est généralement possible de rapporter la contamination à l'époque d'un séjour sur le littoral méditerranéen français et de préciser ainsi la durée de l'incubation, qui peut être longue.

II. — Comme pour la leishmaniose infantile, l'origine canine directe du kala-azar de l'adulte n'a pu être prouvée. Il est à peu près certain, qu'un hôte intermédiaire est nécessaire au transport du parasite. Quoique le rôle du phlébotome et de la tique ait pu être incriminé, la responsabilité habituelle de ces agents de transmission n'a pu encore être démontrée.

III. — Les prodromes sont semblables à ceux de diverses maladies infectieuses. Cette période initiale, où l'identification de la maladie est impossible, est celle des erreurs de diagnostic.

IV. — Le début de la maladie peut être progressif et presque inappréciable. Parfois, il est brusque et alors, déclenché par une infection intercurrente.

V. — La fièvre est habituellement l'accident initial. A la période d'état, elle est parfois irrégulière comme celle de l'enfant, et présente plusieurs paroxysmes dans les 24 heures ; mais la régularité du paroxysme vespéral lui donne le plus souvent une allure régulièrement oscillante.

La splénomégalie, discrète au début, ne s'accuse considérablement que dans les formes non traitées, de longue évolution.

L'hépatomégalie est beaucoup moins constante, mais l'existence d'une atteinte pathologique du tissu hépatique semble habituelle. Elle est vraisemblablement la cause des processus cirrhotiques ébauchés ou même du simple météorisme abdominal, généralement observé dans le kala-azar.

L'aspect des téguments dans le kala-azar de l'adulte peut parfois, au début de la maladie, et chez les sujets jeunes, rappeler la pâleur si particulière du kala-azar infantile. Plus souvent on note une pigmentation à localisations électives, beaucoup plus atténuée que celle du kala-azar hindou et même du kala-azar algérien ou marocain, parfois même si discrète qu'elle doit être recherchée attentivement pour être décelée. Quelle que soit son intensité ou sa discrétion, elle se localise notamment à la face qui prend alors un aspect non sans analogie avec le masque de la grossesse. C'est dans les zones pigmentées (face ; dos des mains, des pieds et des avant-bras ; aréoles des seins ; régions périgénitales), qu'on rencontre quelquefois des aires dépigmentées, véritables « taches blanches » plus probablement dues au traitement stibié qu'à la maladie elle-même.

Les modifications de la formule sanguine sont semblables à celles de la leishmaniose infantile, mais l'anémie est plus discrète, non progressive ; la leucopénie et la neutropénie ne s'accusent pas aussi fatalement que chez l'enfant.

Parmi les signes mineurs, à noter dans les différents carrefours, l'existence de minimes réactions adénopathiques avec quelquefois hypertrophie élective des ganglions épitrochléens.

VI. — L'évolution du kala-azar de l'âge adulte est bien spéciale : lenteur et absence de progression marquée de la

maladie, possibilité de rémissions spontanées, toutes tendances s'opposant à la marche inéluctablement progressive du kala-azar infantile. Ces caractères évolutifs expliquent pourquoi le kala-azar autochtone de l'adulte, parfois observé en période latente, a été si souvent méconnu.

VII. -- Parmi les épreuves biologiques susceptibles de certifier l'existence de cette affection parasitaire, la recherche et la constatation des parasites dans leurs localisations organiques (rate, moelle osseuse, foie, ganglions), réalisent un test de certitude. Parmi elles, la ponction splénique a surtout prévalu. Cependant, elle ne doit pas être employée de façon systématique, parce que, même avec une technique et des précautions rigoureuses, elle est parfois responsable d'accidents hémorragiques, et aussi parce qu'elle peut être remplacée, sans risque pour le malade, par des épreuves dont l'ensemble donne une garantie analogue.

Si la recherche des parasites dans le sang circulant est généralement décevante, la culture des leishmania sur milieu N. N. N. donne, en des mains expérimentées, des résultats, sinon absolument constants, du moins assez fidèles ; mais la technique en est délicate, empêchant la généralisation de cette méthode.

Parmi les réactions sérologiques, il faut surtout retenir la Formol-leucogélification et la réaction de Chopra. Si chacune d'elles comporte quelques faiblesses et quelques incertitudes, leur concordance chez un même sujet équivaut à une quasi certitude de diagnostic. Si d'ailleurs, il subsiste un doute, le traitement d'épreuve confirmera la nature de l'infection en cause.

VIII. — Le traitement spécifique par les sels d'antimoine a fait, durant ces quinze dernières années, de grands progrès et actuellement c'est aux sels organiques et surtout aromatiques que l'on s'adresse de préférence. Parmi eux, l'Urée Stibamine de Brahmachari paraît, au moins jusqu'ici, avoir réalisé la méthode thérapeutique la plus énergique. Pour cette raison, on l'appliquera de préférence dans les formes graves, tenaces ou résistantes.

Les autres sels organiques, Néostibosane, Stibényl, etc., ont donné des succès nombreux dans les formes moyennes de la maladie. Les sels minéraux, détrônés partiellement par les précédents, ont eu — et parmi eux le Stibyal — le mérite de permettre la guérison des premiers cas observés en France.

Parmi les conditions importantes d'efficacité du traitement stibié, il faut noter : l'application précoce, la voie d'introduction de préférence intra-veineuse, l'application prolongée sans interruption de doses importantes du produit stibié, toutes conditions permettant d'obtenir à l'abri de la stibiorésistance, souvent en une seule série, la stérilisation de l'organisme infecté.

L'intolérance aux sels d'antimoine est rarement observée avec les produits organiques aujourd'hui utilisés.

IX. — Le caractère hautement spécifique de la médication stibiée et ses rapides effets sur l'organisme malade rendent généralement superflue l'application parallèle de traitements adjuvants. Le traitement chirurgical (splénectomie), est pratiquement inutile et contre-indiqué dans le kala-azar de l'adulte comme dans la leishmaniose infantile.

X. — Les résultats du traitement stibié se manifestent par une action parallèle sur la température, l'hépatosplénomégalie, la pigmentation, la cytologie sanguine. Pratiquement, la guérison est souvent acquise avant la disparition définitive de toutes ces manifestations cliniques et l'on observe souvent des kala-azar guéris ayant encore une grosse rate et une altération de la formule sanguine. En pareil cas, on observe ultérieurement une régression spontanée et définitive de ces diverses manifestations. De même, les réactions biologiques se négativent avec un retard notable sur la guérison réelle de la maladie. Par conséquent, il serait imprudent de subordonner la durée du traitement stibié au retour des réactions biologiques à la normale.

Il n'y a donc pas de critère absolu de la guérison, et la décision de suspendre le traitement est affaire de sagacité clinique. Cependant l'expérience a montré, que si l'on veut éviter les récives, il convient, sous surveillance des réactions,

d'intolérance, plutôt de dépasser que de ne pas atteindre l'intensité thérapeutique nécessaire.

XI. — Quoique le nombre des observations de kala-azar autochtone de l'adulte soit encore restreint, leur étude a permis d'en préciser l'aspect clinique et les réactions biologiques caractéristiques ; et surtout d'élucider et de préciser les notions de posologie du traitement stibié permettant d'obtenir une guérison rapide et durable de cette affection. Comme, selon toute apparence, l'extension de la maladie continuera et que tous les praticiens pourront la rencontrer, il n'est pas sans utilité de préciser aujourd'hui l'état de nos connaissances sur le diagnostic et le traitement de cette affection parasitaire évoluant chez l'adulte en territoire français.

VU :
Le Doyen,
ROUSSY

VU :
Le Président de la Thèse,
GUILLAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- LABBE (M.), AMEUILLE et TARGHETTA. — Le kala-azar infantile en France. *Bull. de l'Académie de Médecine*, Séance du 2 avril 1918.
- NATTAN-LARRIER. — Les Cirrhoses hépatiques dues au kala-azar. *Bull. de l'Académie de Médecine*, 28 mai 1918.
- CARNOT et LIBERT. — Un cas de kala-azar d'origine macédonienne survenu chez l'adulte et observé à Paris. *Bull. et mém. de la Soc. Méd. Hôp.*, Séance de 24 juin 1921.
- KLIPEL et MONIER-VINARD. — Un cas de kala-azar d'origine marocaine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, juillet, n° 24, 1921.
- D'ELSINITZ, BALESTRE et DAUMAS. — Un nouveau cas de kala-azar infantile en France. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 24 mars 1922.
- BIZARD et TERRIEN. — Cas de Leishmaniose interne chez un adulte contracté en France. *Bull. Soc. Path. Exot.*, févr. 1923.
- NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, juillet 1923.
- NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. Deuxième Mémoire. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, juin 1924.
- LEMIERRE, LÉON-KINDBERG et BERNARD (Et.). — Kala-azar tunisien à évolution mortelle chez un adulte. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 3 avril 1925.
- BURNET et MASSELOT. — Un cas tunisien de kala-azar chez l'adulte. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 12 juin 1925.
- PUECH (G.). — Le kala-azar d'origine française. Son diagnostic et son traitement. Thèse, Montpellier, 1925.
- D'ELSINITZ, DAUMAS, LIOTARD et PUECH. — Diagnostic et traitement du kala-azar d'après quelques cas autochtones observés depuis 1922. *Bull. Soc. Méd. Nice*, Mai 1926.
- ESCHBACH. — Kala-azar chez un adulte. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 12 novembre 1926.
- LABERNADIE et LAFITTE. — Une réserve sur la valeur de la réaction de Chopra et Gupta. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Séance du 13 février 1929.
- RUMPELMAYER. — Un procédé très simple de laboratoire pour le diagnostic précoce du kala-azar. *Bull. Soc. Méd. Nice*, 5 avril 1929.
- BLANC et CAMINOPETROS. — Transmission du kala-azar par la tique du chien. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, 1931.
- BENHAMOU, GILLE et NOUCHY. — Kala-azar de l'adulte suivi de guérison. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 8 mai 1931.

- PLAZY, GERMAIN et MERCANDIER. — Un cas de kala-azar méditerranéen chez l'adulte observé à Toulon. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 3 juillet 1931.
- OLMER (J.). — Kala-azar de l'adulte. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 9 octobre 1931.
- ABRAMI, GRÉGOIRE et WALLICH (R.). — Un cas de kala-azar autochtone de l'adulte. Splénectomie. Guérison. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 29 novembre 1931.
- RUMPELMAYER et GUIBERTEAU. — Vingt-cinq cas de kala-azar observés de 1927 à 1931 à l'Hôpital Lenval. *Bull. Soc. Méd., Nice*, 20 novembre 1931.
- CARCOPINO. — A propos de quelques cas de kala-azar. Diagnostic et traitement. *Bull. Soc. Méd., Nice*, 20 novembre 1931.
- D'ELS NITZ. — Le diagnostic et le traitement du kala-azar de l'enfant et de l'adulte. *Bull. Soc. Méd., Nice*, 20 novembre 1931.
- D'ELS NITZ et LIOTARD. — Le diagnostic et le traitement de la Leishmaniose viscérale à propos d'un cas de kala-azar méditerranéen de l'adulte suivi de guérison. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 15 janvier 1932.
- GIRAUD (P.). — Sur l'origine canine du kala-azar méditerranéen. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juin 1932.
- CASSOUTE, GIRAUD (P.) et TRABUC. — Un nouveau cas autochtone de kala-azar chez l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 24 juin 1932.
- BENHAMOU et MORAND. — Le traitement du kala-azar. Revue critique de Thérapeutique. *L'Algérie Médicale*, avril 1932.
- CAMINOPETROS. — Les leishmanioses en Grèce ; données épidémiologiques et expérimentales. *Congrès International d'Hygiène méditerranéenne*, Marseille, 20-25 septembre 1932.
- D'ELS NITZ. — Diagnostic, traitement et prophylaxie du kala-azar autochtone de l'adulte. *C. Int. d'Hyg. Méditer.*, Marseille, 1932.
- GIRAUD et POINSO. — Traitement adjuvant de la cure stibiée dans la thérapeutique du kala-azar. *Paris Médical*, n° 48, 26 décembre 1932.
- CLÉMENT. — Méthodes de laboratoire pour le diagnostic du kala-azar, *Revue de Médecine*, n° 8, octobre 1932.
- D'ELS NITZ. — Diagnostic et traitement du kala-azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte. *Coll. Méd. et Chir. prat.*, Masson, 1933.
- D'ELS NITZ et CARCOPINO. — Effets favorables de l'Urée Stibamine dans le traitement des formes stibio-résistantes du kala-azar. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 6 novembre 1933.
- D'ELS NITZ et CARCOPINO. — Un cas de kala-azar autochtone de l'adulte avec production d'ascite au cours du traitement stibié. Guérison par l'Urée Stibamine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 6 novembre 1933.
- D'ELS NITZ et GAUTSCHI (M^{lle}). — Un nouveau cas autochtone du kala-azar de l'adulte guéri par le traitement stibié. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 10 mars 1933.
- D'ELS NITZ et FAURE BRAC. — Le dépistage du kala-azar. *Bull. Acad. Méd.*, 97^e année, 3^e série, t. CX, n° 26, 4 juillet 1933.

- D'ËLSNITZ. — La pigmentation et le « masque » du kala-azar autochtone de l'adulte. *Bull. Acad. Méd.*, 4 juillet 1933.
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — Le kala-azar autochtone de l'adulte. *Presse Méd.*, 8 mars 1933.
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — Quelques remarques sur le kala-azar autochtone de l'adulte. *Marseille Médical*, 5 mars 1933.
- FAURE BRAC. — La leishmaniose canine, 1933.
- NATTAN LARRIER et GRIMARD-RICHARD. — Une méthode de diagnostic de la leishmaniose viscérale. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, 1933.
- D'ËLSNITZ. — Le kala-azar met-il les sujets atteints en état d'anergie ? *Soc. Méd. Hôp.*, 19 mars 1934.
- D'ËLSNITZ. — Valeur sémiologique des manifestations ganglionnaires et spécialement des adénites épitrochléennes du kala-azar. *Bull. Acad. Méd.*, Séance du 8 mai 1934.
- D'ËLSNITZ et RONCHÈSE. — Valeur et sensibilité de la réaction de Chopra pour le diagnostic du kala-azar. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 30 avril 1934.
- SCHREIBER (G.). — Ponction médullaire du sternum. Procédé de diagnostic précoce du kala-azar infantile. *Presse Médicale*, 30 juin 1934.
- GIRAUD (P.) et POINSO (R.). — Influence des maladies infectieuses intercurrentes sur l'évolution du kala-azar. *Arch. de Médecine des Enfants*, février 1934.
- GIRAUD (P.). — Unicité ou pluralité de la leishmaniose interne. *Presse Médicale*, 17 février 1934.
- NATTAN-LARRIER et GRIMARD-RICHARD. — Culture des leishmania sur le milieu N. N. N. mouillé. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Séance du 11 juillet 1934.
- MARQUEZY, MONNIER et DORRIEN. — Un cas de kala-azar observé dans la région parisienne. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 10 juin 1934.
- NATTAN-LARRIER et GRIMARD-RICHARD. — Formol Stibosane réaction. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.
- D'ËLSNITZ, BONNET et RAYBAUT. — Observation d'un adolescent atteint de kala-azar et porteur de volumineuses adénites épitrochléennes. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 18 janvier 1935.
- BENARD (René), POUMAILLOUX et BRINCOURT (J.). — Un cas parisien de kala-azar traité par l'Urée Stibamine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 25 février 1935.
- DECOURT (J.) et ARIÈS. — Sur un cas de kala-azar observé à Paris chez une adulte et rapidement guéri par la stibiothérapie. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 25 février 1935.
- RATHÉRY, DEROT et CONTE. — Un cas de kala-azar chronique de l'adulte. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 22 février 1935.
- D'ËLSNITZ, GALAVIELLE (R.), RAYBAUT (A.). — Kala-azar chez un jeune soldat — stibio-résistance — traitement par l'Urée Stibamine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Séance du 8 mars 1935.

TABLE DES MATIÈRES

	pages
AVANT-PROPOS.....	1
CHAP. I. — <i>Notions Générales</i>	5
Origine et extension géographique	5
Quelques notions étiologiques.....	7
Les modes d'infection et de transmission.....	7
CHAP. II. — <i>Observations</i>	9
Cas importés	9
Cas d'origine douteuse.....	11
Cas autochtones.....	15
CHAP. III. — <i>Symptomatologie du kala-azar de l'adulte</i>	28
Période d'incubation.....	28
Période prodromique	29
Invasion et modes de début	29
Période d'état :	
— Fièvre et types fébriles — crises sudorales — évolution de cette température.....	30
Splénomégalie habituelle et hépatomégalie inconstante — l'abdo- men du kala-azar	31
Adénopathies du kala-azar	34
La pâleur et le « masque » du kala-azar de l'adulte. Les « taches blanches » du kala-azar de l'adulte	34
Anémie et modifications de la formule sanguine.....	37
Complications	38
Evolution du kala-azar de l'adulte.....	39
CHAP. IV. — <i>Diagnostic biologique du kala-azar de l'adulte</i>	41
La ponction de la moelle osseuse.....	41
La ponction splénique	41
Recherche des parasites dans le sang circulant. Culture sur milieu N. N. N.....	43
Réaction de fixation du complément	45
Réaction anaphylactique de di Cristinia et Caronia	45
Syndrome humoral.....	46
Les globulin-test de Brahmachari.....	46
La séro-floculation par le Sulfarsénol	47
Formol-leucogélification	47
Formol-stibosane-réaction.....	48
Réaction de Chopra	50

CHAP. V. — <i>Traitement</i>	53
Agents thérapeutiques. Les sels d'antimoine	53
Technique et posologie du traitement stibié	54
Les effets thérapeutiques et les résultats du traitement stibié....	57
Les critères de guérison.....	62
Incidents, accidents et contre-indications du traitement stibié...	63
La résistance au traitement stibié	64
Contre-indications du traitement stibié	64
Traitements adjuvants	65
Principes généraux pour la conduite du traitement stibié.....	65
CONCLUSIONS.....	67

